UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises
Toxicológicas

Estudo dos Efeitos Tóxicos da Administração Prolongada de
Ipomoea carnea em Caprinos

Breno Schumacher Henrique

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:

Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa

São Paulo
2002

Breno Schumacher Henrique

Estudo dos Efeitos Tóxicos da Administração Prolongada de
Ipomoea carnea em Caprinos

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

Filosofia da Nova Era

“Ao longo de três mil anos a humanidade veio se afastando cada vez mais da Lei da Natureza, que é a Lei do Universo, a Vontade de Deus, a Verdade”.

Movido pelo materialismo, que o faz acreditar somente naquilo que vê, e pelo egoísmo, que o leva a agir de acordo com a sua própria conveniência, o homem tornou-se prisioneiro de uma ambição desmedida e inconseqüente e vem destruindo o equilíbrio do planeta, criando para si e seu semelhante, desarmonia e infelicidade.

As graves conseqüências do desrespeito as lei Naturais podem ser verificadas na Agricultura, na Medicina, na Saúde, na Educação, na Arte, no Meio Ambiente, na Política, na Economia e em todos os demais campos da atividade humana. Essa situação já chegou ao seu limite. Se continuar agindo assim, é certo que o homem acabará destruindo o planeta e a si mesmo.

O propósito da Filosofia da Nova Era é despertar a humanidade, alertando-a para essa triste realidade. Ela cultiva o espiritualismo e o altruísmo, faz o homem crer no invisível e ensina que existem espírito e sentimento não só no ser humano, mas também nos animais, nos vegetais e nos demais seres.

A oração, a Agricultura Natural e o Belo são prática dessa filosofia, capaz de transformar as pessoas materialistas em espiritualistas e as egoístas em altruístas, restituindo ao planeta seu equilíbrio original.

Seu objetivo final é reconduzir a humanidade a uma vida concorde com a Lei da Natureza e construir uma nova civilização, alicerçada na verdadeira saúde, na prosperidade e na paz”.

MOKITI OKADA

O que seria a realização de um sonho?

É algo com certeza difícil de responder, ou mesmo definir. Talvez porque ninguém ao certo saiba o quanto chorou e suou na realização de um projeto acalentado durante anos.

Projetos esses que reúnem tantas vidas que acreditam que somos capazes, que nos levantam e nos ajudam a prosseguir quando achamos que já não podemos mais. Algumas dessas vidas que já não estão mais entre nós, por motivos que a causa desconhecemos, mas que as lembranças sempre tão queridas nos fazem ter vontade de sermos pessoas melhores e lutarmos cada dia mais por um mundo melhor.

Quando era criança e sonhava com o futuro, não imaginava que caminho deveria trilhar, ou quem iria conhecer. Sabia apenas que desejava no fundo do coração que viesse a ser realidade. Com o passar do tempo as oportunidades vieram e minha missão inocente de criança que apenas desejava, foi dando lugar à luta que seguiu - se de inúmeras noites de sono perdidas. Que somou - se às alegrias e aos sorrisos que foram transformando - me em Homem.

Dificuldades que se assemelhavam aos nós do bambu, que quanto mais se formassem ao longo de seu corpo, mais forte ficavam, conforme ao que aprendi um dia.

Por isso e por tudo o mais que esta obra possa representar e acrescentar aos que lerem, deixo nas mãos dos futuros Mestres o julgamento deste trabalho, que espero seja uma fonte de inspiração e dedicação.

Breno Schumacher Henrique

Dedico a realização deste trabalho às pessoas que com todo amor ajudaram-me a trilhar esse caminho:

À DEUS e a MEISHU-SAMA por toda proteção recebida.

À minha mãe Iracema que para mim, é um exemplo de luta, de força e de amor. Que aprendeu a passar por cima de suas próprias dificuldades e tristezas para sonhar junto comigo. Uma pessoa que além de abrir-me os portais da vida, ensinou-me que não importava o que fizesse, mas o que fosse para ganhar o amor de Deus e que inspira - me a cada dia ser alguém melhor e fazer a diferença. Alguém que ensinou - me que não posso mudar o mundo sozinho, mas que não perdendo minha essência podia mudar o meu mundo e acrescentar algo na vida daqueles que fazem parte dele.

Ao meu pai Henrique, que com todo esforço e dedicação tornou viável a realização deste sonho.

À minha querida irmã Vanessa, que apesar de não encontrar - se fisicamente entre nós, dá - me a certeza todos os dias que acompanha meus passos acolhendo - me em seu sorriso gracioso como uma luz no firmamento.

E a toda minha família: especialmente meus avós, minha irmã Lara, minha tia Bel e à minha prima Paula, por todo o carinho e acolhida sincera apoiando - me na conclusão deste trabalho.
E a Ministro Isabel por todas as orações feitas com todo o seu amor, a minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS.

À Profa. Dra Helenice de Souza Spinoza, que com todo seu prestígio e experiência muito me auxiliou em minha formação científica. Que com todo seu carinho esteve sempre presente nos momentos mais decisivos, sendo um grande exemplo de disciplina e seriedade a ser seguido ao longo de minha carreira acadêmica.

À Profa. Dra Silvana Lima Górnialk, que foi a responsável pelo meu ingresso na área científica e que aprendi a considerar como uma grande "mãe", que soube ser rigorosa e ao mesmo tempo ofereceu - me carinho nos momentos em que precisei de forças para realmente acreditar que seria capaz. Que tornou viáveis grandes oportunidades de crescimento pessoal e profissional provando - me em sua sabedoria que realizar um sonho é difícil, mas nunca, impossível. A alguém que fez - se presente, sendo uma das maiores responsáveis por todo o sucesso obtido nesse Mestrado. Com certeza, ao longo não só de minha carreira, mas ao longo da vida levarei seus ensinamentos. Por isso e por tudo o mais, as palavras tornam se insuficientes para expressar minha sincera e eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pela oportunidade recebida.

Ao Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, por todo o auxílio oferecido.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, pelo financiamento desta pesquisa.

Ao Hospital Veterinário (HOVET) da USP, Campus de Pirassununga, pelo auxílio na castração dos animais e pela realização do hemograma.

A todos os amigos do CEPTOX, Paulo César, Éster, D. Mari, Estevão, Adilson e Marquinhos, pelo importante auxílio na elaboração deste trabalho e pelo grande carinho que todos me receberam. Principalmente a Éster, que sempre me apoio nas horas que mais precisei, e quantas risadas temos juntos.

As minhas grandes amigas, Aline. Ana Paula e Rosana são as responsáveis pelos momentos mais agradáveis que tive em São Paulo, vocês são exemplo sincero de uma verdadeira amizade, amo todas do fundo do meu coração. Foi maravilhoso estar com vocês.

A minha amiga Isis, por quem tenho grande admiração e apreço, e você sabe o trabalho que lhe dei, por isso meu muito obrigado.

Ao amigo Marcos, pelas belíssimas fotos tiradas e sempre esteve disposto a me ajudar.

A amiga Helena, que lhe chamo de "meu anjo da guarda", minha sincera gradidão por tudo.

Ao Benito, pela companhia em Pirassununga nos sucos de limão, e pela grande ajuda técnica e científica prestada na realização deste trabalho. E por favor, compre uma escova de cabelo...

A Profa. Dra. Maria Lucia Zaidan Dagli, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, pelo carinho, amizade e inestimável colaboração no estudo histopatológico.

Ao Prof. Dr. Jorge Camilo Flório, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, realização das dosagens neuroquímica.

A Profa. Dra. Maria Martha Bernardi, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, pelo carinho e ensinamentos constantes.

A Dra. Mitsue Haraguchi, Instituto Biológico de São Paulo, pela grandiosa colaboração do estudo químico.

Ao Prof. Dr. Franklin Riet-Correa, Universidade Federal de Pelotas, pela amizade e pelo auxílio na análise do Sistema Nervoso Central.

A Profa. Dra. Silvia Berlanga de Moraes Barros, pelo carinho recebido e apoio na realização deste trabalho.

Ao Prof. Amane B. Nanjo, pela grande amizade, e auxílio recebido com toda a sua sabedoria.

Aos secretários da Pós-graduação da FCF/USP, pela disposição em sempre nos ajudar.

As secretárias Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, Cristina, Cláudia e Silvia, pela gentileza disposição e eficiência em nos servir.

A todos os pós-graduandos, Domenica, Altamir, Dani, Dri, Ricardo, Silvia, Dariu, Lucia pela solidariedade, carinho, amizade e companheirismo.

Aos funcionários da biblioteca, pelo auxílio recebido.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, o meu mais profundo obrigado.

“Você é o único responsável por seu destino. Aprenda a usar melhor seu livre - arbítrio através de um processo de escolhas mais inteligentes”.

(autor desconhecido)

Este trabalho recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (processo número 00/01816-4).

Este trabalho foi desenvolvido no Centro de Pesquisa em Toxicologia Veterinária (CEPTOX) do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), Campus de Pirassununga.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	14
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	16
	3.1 Animais.....	17
	3.2 Planta.....	17
	3.3 Material.....	17
	3.3.1 Kits para bioquímica sérica.....	17
	3.3.2 Equipamentos.....	18
	3.3.3 Material para o exame clínico.....	18
	3.3.4 Material para o hemograma.....	18
	3.3.5 Para dosagem neuroquímica.....	19
	3.3.6 Ração comercial para caprinos.....	19
	3.4 Procedimentos.....	20
	3.4.1 Administração de <i>I. carnea</i> aos caprinos.....	20
	3.4.2 Avaliação do peso e ganho de peso de caprinos.....	20
	3.4.3 Avaliação clínica dos caprinos.....	20
	3.4.4 Determinação do hemograma dos caprinos.....	21
	3.4.5 Dosagens de enzimas e componentes sangüíneos.....	21
	3.4.6 Coleta do líquido de caprinos.....	22
	3.4.7 Dosagem de neurotransmissores centrais.....	22
	3.4.7.1 Cromatografia líquida de alta eficiência.....	22
	3.4.7.2 Condições Cromatográficas.....	23
	3.4.7.3 Preparo das soluções padrões de monoaminas.....	24
	3.4.7.4. Preparo das amostras da amostra de líquido.....	24
	3.4.8 Estudo anatomopatológico.....	25
	3.4.8.1 Microscopia óptica.....	25
	3.4.8.2 Microscopia eletrônica.....	25
	3.5 Delineamento Experimental.....	26

3.6	Análise Estatística.....	27
4	Resultados.....	28
5	Discussão.....	80
6	Conclusões.....	87
7	Referências.....	89

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Doenças do armazenamento lisossomal, envolvendo o sistema nervoso central (SNC).....12
- Tabela 2** Peso de caprinos (kg) em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....41-42
- Tabela 3** Ganho de peso de caprinos (kg) em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....44-45
- Tabela 4** Ganho de peso mensal e total de caprinos (kg) em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....47
- Tabela 5** Avaliação de hemácias, hematócrito e hemoglobina através de eritrograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....49

- Tabela 6** Avaliação do volume corpuscular médio (V.C.M.); hemoglobina corpuscular média (H.C.M.) e concentração de hemoglobina corpuscular média (C.H.C.M.) através de eritrograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....51
- Tabela 7** Avaliação dos leucócitos, neutrófilos e linfócitos através de leucograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....53
- Tabela 8** Avaliação dos basófilos, eosinófilos e monócitos através de leucograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....55
- Tabela 9** Níveis séricos de glicose (mg/dL) de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....57

- Tabela 10** Níveis séricos de colesterol (mg/dL) de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....59
- Tabela 11** Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L), de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....61
- Tabela 12** Níveis séricos de aspartato amino transferase (U/L), de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....63
- Tabela 13** Níveis séricos de alanina aminotransferase (U/L), de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....65
- Tabela 14** Níveis séricos de uréia (mg/dL) de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....67

Tabela 15 Dosagens de creatinina (mg/dL), de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses(2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....69

Tabela 16 Concentrações de neurotransmissores e respectivos metabólitos no líquido (ng/ml) de caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.....71

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** *Ipomoea carnea* Jacq. ssp. fistulosa (Mart.) Choisy.....03
- Figura 2** Estrutura química de alguns alcalóides presentes na *Ipomoea carnea*.....08
- Figura 3** Peso de caprinos (kg) em fase de crescimento, tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....43
- Figura 4** Ganho de peso de caprinos (kg), em fase de crescimento, tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....46
- Figura 5** Ganho de peso mensal e total de caprinos (kg) em fase de crescimento, tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....48
- Figura 6** Avaliação de hemácias, hematócrito e hemoglobina através de eritrograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento, tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....50

- Figura 7** Avaliação do volume corpuscular médio (V.C.M.); hemoglobina corpuscular média (H.C.M.) e concentração de hemoglobina corpuscular média (C.H.C.M.) através de eritrograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento, tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....52
- Figura 8** Avaliação dos leucócitos, neutrófilos e linfócitos através de leucograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento, tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....54
- Figura 9** Avaliação dos basófilos, eosinófilos e monócitos através de leucograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento, tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....56
- Figura 10** Níveis séricos de glicose (mg/dL) de caprinos em fase de crescimento, tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....58

- Figura 11** Níveis séricos de colesterol (mg/dL) de caprinos em fase de crescimento, tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....60
- Figura 12** Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L), de caprinos em fase de crescimento, tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....62
- Figura 13** Níveis séricos de aspartato aminotransferase (U/L), de caprinos em fase de crescimento, tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....64
- Figura 14** Níveis séricos de alanina aminotransferase (U/L) de caprinos em fase de crescimento, tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....66
- Figura 15** Níveis séricos de uréia (mg/dL) de caprinos em fase de crescimento, tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....68

- Figura 16** Dosagens de creatinina (mg/dL) de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....70
- Figura 17** Concentrações de neurotransmissores e respectivos metabólitos no líquido (ng/ml) de caprinos em fase de crescimento, tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.....72
- Figura 18** Caprinos que receberam 30 g/kg de *Ipomoea carnea*. A – postura de cavalete; B – instabilidade postural, apoiando-se na parede; C – ataxia do membro pélvico; e D – acentuada incoordenação motora, levando a decúbito esternal.....73
- Figura 19** Fotomicrografia de corte histológico de fígado (A), pâncreas (B), rim (C) e tireóide (D) de caprinos tratados com 30 g/kg de *Ipomoea carnea*.....74
- Figura 20** Fotomicrografia de estruturas do sistema nervoso central de caprinos tratados com 30 g/kg de *Ipomoea carnea*. Alterações vacuolares citoplasmáticas nas células de Purkinje (A); e a presença de vacúolos citoplasmáticos em neurônios de córtex cerebral (B), medula espinhal (C) e mesencéfalo (D).....75

- Figura 21** Fotomicrografia de corte histológico de núcleo basal (A), ponte (B), tálamo (C) e tubérculo olfatório (D) de caprinos tratados com 30 g/kg de *Ipomoea. carnea*.....76
- Figura 22** Eletromicrografias do cerebelo, mostrando o pericário de uma célula de Purkinje repleto de "vacúolos" delimitados por membranas (22 a = 15.000 X; 22 b = 50.000 X).....77
- Figura 23** Figura 23 - Eletromicrografias do fígado, mostrando o citoplasma de um hepatócito repleto de "vacúolos" delimitados por membranas (A= 7.500x e B= 25.000x) e uma célula perissinusoidal (Célula de Ito) repleta de "vacúolos" citoplasmáticos (C= 10.000x e D= 4.000x).....78
- Figura 24** Eletromicrografias de rim, mostrando "vacúolos" citoplasmáticos delimitados por membrana em célula epitelial tubular (25 a = 5.000 X e 25 b = 30.000 X).....79

Schumacher-Henrique, B. **Estudo dos efeitos tóxicos da administração prolongada de *Ipomoea carnea* em caprinos.** [Study of the toxic effects of long-term administration of *Ipomoea carnea* to goats]. 2002. 96f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Ipomoea carnea, planta tóxica da família da Convolvulaceae, possui a suainsonina um alcalóide indolizidínico, o qual promove inibição da enzima α -manosidase ácida ou lisossômica levando ao acúmulo celular de oligossacarídeos não metabolizados adequadamente, causando vacuolização celular. A planta também possui outros alcalóides, as calisteginas que inibem as β -glicosidases, agravando o efeito causado pela suainsonina. O objetivo do presente estudo foi de avaliar as possíveis alterações clínicas, bioquímicas, hematológicas, neuroquímica e patológicas em caprinos tratados com diferentes doses de *I. carnea*. Foram usados 25 caprinos, divididos em 5 grupos iguais: 4 experimental e 1 controle. Os caprinos dos grupos experimentais receberam durante 4 meses diferentes doses de *I. carnea*: 2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg/dia. Semanalmente, os animais foram pesados e avaliados clinicamente. Coletou-se sangue da veia jugular, quinzenalmente, para determinação da concentração de glicose, colesterol, alanina transferase (ALT), aspartato transaminase (AST), uréia e creatinina, e mensalmente para a determinação do hemograma. No final do período experimental, todos os caprinos foram submetidos à eutanásia e fragmentos de cérebro, medula espinal, nervo ciático, tireóide, miocárdio, fígado, rim, baço, pulmão, pâncreas e intestinos foram coletados e fixados para estudo anatomopatológico. Os resultados mostraram que os animais experimentais apresentavam nistagmo, tremores musculares, fraqueza dos membros pélvicos, incoordenação motora e ataxia. O estudo bioquímico revelou que os animais experimentais apresentaram menores níveis de glicose e aumento nos níveis de AST, ALT e creatinina. O estudo hematológico mostrou significativa redução nos níveis de hemácias, hemoglobina e hematócrito. A histopatologia revelou alterações vacuolares no fígado, pâncreas, tireóide, células renais e em neurônios do sistema nervoso central. Os resultados apresentados permitem concluir, que a ingestão da *I. carnea* produz toxicidade para a espécie caprina de forma dose-dependente.

Unitermos: *Ipomoea carnea*; Caprinos; Intoxicação; Suainsonina; Calisteginas; Manosidoses; Vacuolizações.

Schumacher-Henrique, B. **Study of the toxic effects of long-term administration of *Ipomoea carnea* to goats.** [Estudo dos efeitos tóxicos da administração prolongada de *Ipomoea carnea* em caprinos] 2002. 96f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Ipomoea carnea, a shrub plant of Convolvulaceae family, possess swainsonine, an indolizidinic alkaloid, which promotes cellular accumulation of not metabolized oligosaccharides, due to inhibition of acid or lysosomal α -mannosidase enzyme, causing cellular vacuolization. The plant also has other alkaloid, the calystegine, which inhibits β -glucosidase, aggravating the effect of the swainsonine. The objective of the present study was to evaluate the possible clinical, biochemical, hematological, pathological and neurochemistry alterations in goat treated with different doses of green leaves of the *Ipomoea carnea*. It was used 25 goats, divided in 5 equal groups: 4 experimental and 1 control. Goats from experimental groups received, during 4 months the different doses of *Ipomoea carnea*: 2,5; 5,0; 10,0 and 30,0 g of plant/kg of live weight /day. Weekly, the animals were weighted and evaluated clinically. Before the experimental period and every other week blood samples were taken from jugular vein in order to determine the and the concentration of the glucose, cholesterol, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), γ -glutamyltransferase (GGT), blood urea nitrogen (BUN), and creatinine, and every month to determine the hemogram. At the end of the experimental period, all the goats were killed and fragments from brain, spinal cord, sciatic nerve, thyroids, myocardium, liver, kidney, spleen, lung, pancreas, intestine were collected, fixed in 10% formalin and routinely embedded in paraffin. Results showed that the animals from all experimental groups presented nystagmus, muscular tremors, weakness of the hind limbs, incoordination of movement and ataxia. The biochemical study revealed that these animals presented significant increase in the AST, ALT and creatinine levels, when compared with goats from control group. The hematological study showed significant reduction in the levels of hemoglobin, and hematocrit in all goats that had been treated with *Ipomoea carnea*. The histopathology revealed degenerative vacuolar alterations of liver, pancreas, thyroid, kidneys cells and in the neurons of the central nervous system in animals that received the plant and these alterations were more prominent in goats treated with the higher dose of *I. carnea*. Thus, the results presented here permit to conclude that the ingestion of *Ipomoea carnea*, is certainly toxic in goat production.

Uniterms: *Ipomoea carnea*; Goats; Intoxication; Swainsonine; Calystegine, Vacuolization; Mannosidase.

1 INTRODUÇÃO

A *Ipomoea carnea* Jacq. ssp. *fistulosa* (Mart.) Choisy (anteriormente denominada *Ipomoea fistulosa* Mart. ex Choisy, *I. gossypioides* Parodi, *I. texana* Coulter) (Fig.1) pertencente à família Convolvulaceae. É planta perene, arbustiva, leitosa, caules ocos e glabros, pouco ramificada, porte ereto, medindo 1-3 m de altura. Suas folhas são alternadas, glabras, longo-pecioladas, medindo 10-30 cm de comprimento por 5-15 cm de largura. As inflorescências são axilares, em cimeiras, com muitas flores de 5-8 cm de comprimento, sustentadas por longo pedúnculo. Multiplica-se por estacas e por sementes, que são ovóides-cuneiformes, com 8-10 mm de comprimento, superfície pouco áspera, escura, intensamente recoberta por pêlos ferrugíneos, o que justifica o nome de “algodão-bravo” (HOEHNE, 1939; LORENZI, 1991; LORENZI e SOUZA, 1995).

No Brasil, dependendo da região, a *Ipomoea carnea* pode receber diferentes nomes populares. Assim, no Pará é conhecida como “algodão-bravo”, no Ceará como “canudo-de-lagoa”, no Mato Grosso do Sul como “algodão-do-pantanal” ou “algodão-do-brejo”, na Paraíba como “capa-bode” e, na região Amazônica, “manjorana”. Pode ter ainda outras denominações como “mata-pinto”, “salsa-branca” e “campainha-de-canudo” (TOKARNIA *et al.*, 1960; TOKARNIA *et al.*, 2000).

Fotografada por: Marcos Barbosa Ferreira

Figura 1- *Ipomoea carnea* Jacq. ssp. *fistulosa* (Mart.) Choisy.

A *Ipomoea carnea* tem ampla distribuição (LORENZI, *et al.*, 1991), ocorrendo no nordeste do país principalmente no Vale do São Francisco e no sul do Piauí, onde é uma das poucas plantas que se conserva verde durante o período da seca. Seu *habitat* é nas margens dos rios e lagoas ou em regiões inundáveis que ficam cobertas de água durante parte do ano. No Mato Grosso do Sul, a *Ipomoea carnea* é comum no pantanal, crescendo em suas partes alagadiças; no estado do Rio de Janeiro é utilizada para formação de cercas vivas (TOKARNIA *et al.*, 2000).

A *Ipomoea carnea* mantém-se verde durante todo o ano, sendo resistentes a longos períodos de seca (HOENE, 1939). Assim, em épocas de escassez de alimento esta planta fornece matéria verde aos animais de produção; sob estas condições, os bovinos, ovinos e caprinos podem intoxicar-se (TOKARNIA *et al.*, 1960; TOKARNIA *et al.*, 2000).

A exposição crônica à planta leva ao quadro de intoxicação, porém os primeiros sinais aparecem alguns dias após o início da sua ingestão, resultando em emagrecimento, ataxia ou "embriaguez" (TOKARNIA *et al.*, 2000). DE BALOGH *et al.* (1999), relatam que o quadro de intoxicação pode ser revertido após a retirada da *Ipomoea carnea*. Entretanto, deve ser ressaltado que os animais podem desenvolver gosto pela planta ou adquirirem o "vício" de ingeri-la, mesmo quando há abundância de pasto, embora tal fato não tenha ampla aceitação (TOKARNIA *et al.*, 2000).

No Brasil, Hoehne, em 1939, mencionou que a toxicidade da *Ipomoea carnea* já era conhecida “desde séculos” para bovinos e caprinos, chamando os animais de “encanudados”, isto é, intoxicados pelo “canudo” (nome popular da planta), os quais apresentavam “marcha trôpega, cabeça voltada para o chão, visivelmente doente”.

Mais recentemente, TOKARNIA *et al.* (1960), trabalhando com bovinos, ovinos e caprinos, conseguiram reproduzir o quadro de intoxicação. Neste estudo, verificou-se que os bovinos mostraram emagrecimento progressivo, lerdeza e pelo áspero; os ovinos apresentaram sintomas pouco definidos, caracterizados pela falta de apetite, apatia e lerdeza; e em caprinos foram observadas alterações nervosas bem definidas, traduzidas principalmente por dificuldade de locomoção.

TARTOUR *et al.* (1974), trabalhando com caprinos, alimentados diariamente com 5 g/kg de *Ipomoea carnea*, constataram a ocorrência de óbito entre 15 a 49 dias de administração e observou-se a elevação de temperatura corporal, ainda, no decorrer do experimento, estes animais desenvolveram progressiva fraqueza e paresia dos membros pélvicos e, posteriormente, a morte.

MATOS (1983), em artigo de revisão, comenta que o “canudo” é responsável por embriaguez de reses, tornando-as assustadas, fazendo-as correr, saltar e fugir ao menor gesto do pastor. Estes mesmos sintomas foram também descritos em caprinos (TIRKEY *et al.*, 1987; SRILATHA *et al.* 1997).

DAMIR *et al.* (1987) ao intoxicarem cabras e ovelhas com folhas e caules de *I. fistulosa* mostraram que os animais apresentavam inapetência, depressão, fraqueza nos membros pélvicos, acompanhada de dispnéia e visível palidez de mucosa.

BRANDÃO *et al.* (1989), em artigo no qual cadastra as plantas tóxicas para herbívoros, comentam que a intoxicação por *Ipomoea carnea*, além de produzir alterações nervosas, pode também causar o emagrecimento progressivo.

Recentemente, um estudo criterioso, conduzido por DE BALOGH *et al.* (1999), verificando os efeitos da *Ipomoea carnea* em caprinos, tanto em animais intoxicados naturalmente, como naqueles cuja intoxicação foi induzido experimentalmente, observaram que, em ambas situações, os caprinos apresentaram sintomas nervosos, como ataxia, tremores de cabeça e dificuldade de locomoção. Estes mesmos autores relatam, ainda, pequeno aumento sérico de lactato desidrogenase (LDH) e flutuação nos níveis de aspartato amino transferase (AST); também, observaram aumento evidente dos níveis de creatinina quinase (CK) e da uréia sangüínea (BUN). Quanto ao hemograma, estes autores verificaram discretas mudanças nos valores de hemoglobina e do hematócrito.

Por outro lado, TARTOUR *et al.* (1974), administrando a 5 g/kg/dia de *Ipomoea carnea* a caprinos, por 49 dias, verificaram consistentes alterações hematológicas, tais como anemia e leucopenia progressiva, achados estes semelhantes aqueles encontrados por DAMIR e TARTOUR (1987), tanto em caprinos como em ovinos.

Em relação aos achados histopatológicos, DE BALOGH *et al.* (1999) verificaram que os caprinos intoxicados pela planta apresentavam, tanto no cérebro como na medula espinal, vacuolização de neurônios e das células da glia em associação com esferóide axonal e, ainda, foi observada a perda das células de Purkinje. A vacuolização do citoplasma foi também verificada em neurônios do plexo mesentérico do intestino delgado e em células epiteliais do rim. Estas mesmas alterações, observadas no rim de caprinos intoxicados com a *Ipomoea carnea*, já haviam sido descritas por outros pesquisadores (DAMIR *et al.*, 1987; SRILATHA *et al.*, 1997; TOKARNIA *et al.*, 1960; TIRKEY *et al.*, 2000). Corroborando com estes achados histopatológicos, HENRIQUE *et al.* (2000), em estudo conduzido em ratos que receberam o extrato aquoso de folhas de *Ipomoea carnea* na dose de 15 mg/kg, por via oral, durante 28 dias, observaram a presença de vacuolizações citoplasmáticas no fígado, rim e tireóide.

DE BALOGH *et al.* (1999) além dos achados histopatológicos observaram em microscopia eletrônica também a presença de vacúolos no cerebelo, sendo que estes continham fragmentos amorfas membranosos ou pequenas quantidades de material granular.

TIRKEY *et al.*, (1988) realizaram estudo fitoquímico com extratos da *Ipomoea carnea*, encontrando a presença de alcalóides tanto no extrato aquoso, como etéreo e presença de glicosídeos e tanino no extrato aquoso.

Recentemente, DE BALOGH *et al.* (1999) isolaram os princípios ativos tóxicos da *Ipomoea carnea*. Estes pesquisadores isolaram a suainsonina, um alcalóide indolizidínico, que pode também ser encontrado

em plantas dos gêneros *Astragalus*, *Oxytropis* e *Swainsona*, as quais vem causando, principalmente, no oeste dos Estados Unidos, grandes perdas na criação animal (JAMES e NIELSON, 1988). Além da suainsonina, foi também constatada a presença calistegina B₂ e também de calistegina C₁, sendo esta última encontrada em diminuta concentração. A Fig. 2 mostra a estrutura química destas substâncias químicas encontradas na *Ipomoea carnea*.

Figura 2: Estrutura química de alguns alcalóides presentes na *Ipomoea carnea*.

Sabe-se que o lisossoma é o principal centro de eliminação e reciclagem das células. Esse corpúsculo cataboliza macromoléculas celulares e extracelulares, gerando aminoácidos, ácidos graxos, ácidos nucléicos e açúcares para a reutilização na síntese celular. O catabolismo das macromoléculas nos lisossomos pode ser considerado como uma seqüência linear de reações, em que o produto de uma reação serve como substrato para a reação seguinte. A degradação de todas as quatro classes de macromoléculas biológicas é mediada por grandes quantidades de hidrolases ácidas. Normalmente, quase todas as hidrolases lisossômicas estão presentes em níveis de atividade suficientemente elevados e o acúmulo do substrato ocorre apenas quando a atividade residual estiver abaixo do limiar crítico da atividade enzimática normal (KING *et al.*, 2000).

A doença do armazenamento lisossomal adquirida pode ocorrer pela ingestão de certos alcalóides, como a suainsonina, uma substância que causa acentuada inibição da hidrolase ácida chamada α -manosidase (TULSIANI e TOUSTER, 1983; TULSIANI *et al.*, 1988), causando o acúmulo da manose oriunda de oligossacarídeos no lisossoma de diferentes células, particularmente, neurônios, hepatócitos e células pancreáticas. O decréscimo da atividade desta enzima resulta em acúmulo anormal de catabólitos no interior dos lisossomos, levando a um comprometimento grave da estrutura e funcionamento da célula e, no último estágio, morte celular (ELBEIN, 1989).

Além desta alteração, a suainsonina também inibe a manosidase II do Complexo de Golgi, enzima chave da glicosilação de muitas glicoproteínas (ELBEIN, 1989; DE BALOGH *et al.*, 1999, DRIEMEIER, 2000). Esta alteração faz com que haja disfunção na adesão celular de moléculas como hormônios circulantes e vários receptores de membrana. Estes efeitos produzidos pela suainsonina podem levar alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) (ELBEIN, 1989), comprometimento de funções endócrinas (STEGELMEIER *et al.*, 1994, TAYLOR e STRICKAND, 1998), reprodutivas (PANTER e HARTLEY, 1989), imunes (KARASUNO *et al.*, 1992), embriogênicas (NELSON *et al.* 1980), função gastrointestinais (PAN *et al.*, 1993) e comprometimento renal (HUXTABLE e DORLING, 1983).

Em relação a calistegina B₂ e C₁, sabe-se que estes alcalóides são potentes inibidores da α e β -glicosidase, como também da α -galactosidase (MOLYNEUX *et al.*, 1993; ASANO *et al.*, 1995; ASANO *et al.*, 2000). Portanto, sugere-se que a presença destes alcalóides pode produzir uma exacerbação da inibição produzida pela suainsonina (MOLYNEUX *et al.*, 1995).

Doença do armazenamento lisossomal geralmente refere-se a uma alteração em que uma crescente quantidade de material não degradado acumula-se no interior dos lisossomos, freqüentemente levando a morte da célula (JOLLY *et al.*, 1973; KING *et al.*, 2000).

Algumas destas doenças são conhecidas como sendo herdadas e muitas delas estão associadas a uma deficiência genética de uma enzima lisossômica específica. Por causa da deficiência enzimática, uma reação catabólica específica não ocorre e os substratos se acumulam nos lisossomas, como ocorre em bovinos *Red Angus* e com a doença Pompe em humanos, que estão associadas a uma deficiência de α -glicosidase, levando ao acúmulo lisossômico do glicogênio (JOLLY; 1973).

Alguns estudos associam a presença de princípios ativos presentes em plantas e a inibição das manosidases e glicosidases, em diferentes espécies animais, com o conseqüente aparecimento de distúrbios metabólicos, como as doenças de acúmulo lisossomal, (DORLING, 1978; EVERIST, 1981). Assim, esta patologia pode ocorrer pela ingestão de plantas tóxicas como a *Swainsona* sp, *Astragalus lentiginosus*, *Astragalus pubentissimus* e *Oxytropis serica* (JAMES, 1967; DRIEMEIER, 2000). Essas plantas pertencem a Família Fabaceae (Leguminosae) e contém o alcalóide indolizidínico suainsonina, um inibidor da enzima lisossomal α -manosidase, como anteriormente citado. A tabela 1 mostra alguns exemplos de doenças do armazenamento lisossomal envolvendo o Sistema Nervoso Central (SNC).

No mesmo sentido, DE BALOGH *et al.*, (1999) relataram a ocorrência de doença lisossômica induzida em caprinos que consumiram a *Ipomoea carnea* em Moçambique, na África.

Tabela 1: Doenças do Armazenamento lisossomal, envolvendo o Sistema Nervoso Central (SNC):

Doenças	Enzima deficiente	Produto armazenado	Órgão envolvido	Espécie
Manosidose	α -Manosidase	Fragmentos de glicoproteínas	SNC, fígado e baço	Bovina Felina (gatos)
Manosidose	β -manosidase	Fragmentos de glicoproteínas, oligossacarídeos N-ligados	SNC, fígado e baço	Caprina Bovina Caprina
Pompe Tipo II	α -glicosidase	Glicogênio	SNC, músculo e baço	Bovina, Felina (gatos) e Canina
Fabry	α -galactosidase	Triexosilceramida	Vasos sanguíneos da pele, rim e SNC	Humana

Os dados expostos acima mostram que a *Ipomoea carnea* pode produzir vários efeitos tóxicos, principalmente em animais de produção, sendo a espécie caprina uma das mais atingidas. O Brasil possui a 9ª maior população de caprinos do mundo, com 12,2 milhões de cabeças, das quais 90% estão na região nordeste (RIBEIRO, 1997), onde esta planta é encontrada em abundância.

Nas criações animais do país há poucos relatos a respeito dos efeitos tóxicos de *Ipomoea carnea* em animais em crescimento expostos a esta planta. Neste sentido e, ainda, considerando que a *Ipomoea carnea* é uma planta freqüente em nossas pastagens, podendo ser ingerida pelos animais em fase de crescimento e em condições naturais, pretende-se estudar os efeitos tóxicos causados pela exposição a *Ipomoea carnea*, durante o período de crescimento/desenvolvimento de caprinos.

2 OBJETIVOS

Estudar os possíveis efeitos tóxicos produzidos pela exposição prolongada, por 4 meses consecutivos, de diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*, durante o período de crescimento. Para tanto, procedeu-se à:

- Determinação do peso e ganho de peso;
- Avaliação clínica;
- Verificação do hemograma;
- Dosagem de enzimas e componentes sangüíneos;
- Avaliação neuroquímica do líquido;
- Estudo anatomopatológico.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Caprinos

Foram utilizados caprinos, machos, entre 4 e 6 meses de idade. Os animais foram alojados em baias, nas instalações do Centro de Pesquisa em Toxicologia Veterinária (CEPTOX) do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), Campus Administrativo de Pirassununga. Os animais receberam, como alimento, capim *Napier sp* e cana-de-açúcar (*Sacharum officinarum L.*) *ad libitum* e ração comercial.

3.2 Planta

Foi realizado o plantio da *Ipomoea carnea* por estaqueamento em uma área em torno de 1.500 m² de terreno no CEPTOX.

3.3 Material

3.3.1 Kits para bioquímica sérica

- glicose (Laborlab®);
- colesterol (Laborlab®);
- alanina aminotransferase (ALT) (Ecoline-25®, Merck®);
- aspartato aminotransferase (AST) (Ecoline-25®, Merck®);
- gama glutamiltransferase (GGT) (Ecoline-25®, Merck®);
- creatinina (Laborlab®);
- uréia (Laborlab®).

3.3.2 Equipamentos

- balança digital Mart[®] LC 200.
- microscópio óptico (Nikon[®]);
- espectrofotômetro B382 Micronal[®].

3.3.3 Material para o exame clínico

- estetoscópio
- termômetro clínico

3.3.4 Material para hemograma

- pipeta hematimétrica para hemácias;
- pipeta hematimétrica para leucócitos;
- câmara de Neubauer modificada;
- tubos capilares para determinação de hemograma;
- massa de vedação (Fanem[®]);
- microcentrífuga (Centimicro[®]. Mod.211 Fanem[®]);
- cartão de leitura de hematócrito;
- lâminas de vidro para microscopia (Perfecta[®]);
- microscópio óptico comum binocular (Olympus[®]);

3.3.5 Para dosagem neuroquímica

Foram utilizadas reagentes de grau analítico (Sigma e Merck) e água purificada por sistema Milli-Q para o preparo das soluções. Todos os cuidados quanto à preparação, conservação e prazo de validade das soluções empregadas foram rigorosamente cumpridos.

- Ácido clorídrico (HCl)
- Ácido etilenodiaminotetracético tetrasódico (EDTA)
- Ácido 5-hidroxiindolacético, forma livre
- Ácido homovanílico, forma livre
- Ácido perclórico (ClHO_4)
- Ácido vanilmandélico (VMA)
- Dopamina
- Metanol absoluto HPLC
- Metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)
- Noradrenalina, hidrocloreto de
- Serotonina
- Ácido Heptanossulfônico
- Fosfato de sódio monobásico
- Fosfato de sódio dibásico
- Ácido ortofosfórico
- Ácido 3,4, diidroxifenilacético
- 3,4 diidroxibenzilamina (DHBA)

3.3.6 Ração comercial para caprinos (Socil®)

3.4 Procedimentos

3.4.1 Administração de *Ipomoea carnea* aos caprinos

Os caprinos receberam no cocho a *Ipomoea carnea* recém colhida, nas doses de 2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg. Para serem administradas, caule verde com folhas e flores, recém colhido, foram triturados e imediatamente oferecidos aos animais. Todas as manhãs, primeiramente foram oferecidas a planta e após sua total ingestão, a dieta foi complementada com cana-de-açúcar, capim napier e ração comercial.

3.4.2 Avaliação do peso e ganho de peso de caprinos

Os caprinos foram pesados individualmente imediatamente antes do início do experimento e, a seguir, semanalmente, sempre no período matutino, entre 8:00 e 9:00 h. O ganho de peso foi calculado a partir dos pesos obtidos.

3.4.3 Avaliação clínica dos caprinos

Os caprinos foram submetidos à avaliação clínica, semanalmente, no período matutino, sempre entre 8:30 e 9:30 h. Foram

tomadas as frequências cardíaca e respiratória, a temperatura corpórea e a coloração de mucosas, sendo seu critério de avaliação foi dado por escore, ou seja, + para pálida, ++ para normal e para +++ hiperêmica.

3.4.4 Determinação do hemograma em caprinos

A colheita do sangue para este procedimento foi realizada através da veia jugular, com seringas sem anticoagulante. Foram colhidos 5 ml de sangue, os quais foram transferidos para um frasco com 0,05 ml de solução aquosa de ácido etilenodiamino-tetracético-disódico (EDTA) a 10%, promovendo-se adequada homogeneização. As amostras de sangue foram imediatamente submetidas aos exames após sua coleta. Com o sangue *in natura* foram realizados esfregaços sangüíneos e, após secarem, foram corados pelo corante de Rosenfeld. A determinação do hemograma foi realizada segundo procedimento recomendado por Birgel (1982).

3.4.5 Dosagens de enzimas e componentes sangüíneos

O sangue de caprinos colhido por punção da veia jugular, com seringas sem anticoagulante foi usado para obter-se o soro. Este material foi usado para a realização da dosagem de glicose, colesterol GGT, ALT, AST, uréia e creatinina; a dosagem foi feita por meio de *kits* comerciais específicos e de um espectrofotômetro. Tratam-se de métodos enzimáticos,

colorimétricos e cinéticos, os quais foram usados obedecendo-se as recomendações dos fabricantes destes *kits*.

3.4.6 Coleta do líquido de caprinos por punção atlanto-occipital

Após a total contenção do animal, este foi mantido em decúbito lateral, com a cabeça flexionada lateralmente sobre o corpo, ficando a cabeça e a nuca em posição paralela ao solo. O local de inserção da agulha foi na linha dorsal média, no ponto de intercessão com a linha imaginária conectando os aspectos anteriores dos processos laterais dos atlas. A agulha foi direcionada perpendicularmente à linha dorsal para o espaço sub-aracnóide inferior. A coleta foi realizada por gotejamento em um frasco estéril.

3.4.7 Dosagem de neurotransmissores centrais e seus respectivos metabólitos: dopamina e serotonina

3.4.7.1 Cromatografia líquida da alta eficiência acoplada ao um detector eletroquímico (HPLC-ED)

O sistema do HPLC-ED (Shimatzu®, Modelo 6A) é composto por uma bomba, um amortecedor de impulsos, uma válvula injetora de 20 µl, um detector eletroquímico, um forno de coluna para manutenção da temperatura, um registrador e um integrador (Modelo Chromatopac), todos

da marca Shimatzu®. A coluna utilizada foi a C-18 (Supelco) medindo 220x4,6 mm com filtro de linha.

A técnica utilizada foi a de cromatografia em fase reversa com pareamento iônico. Esta técnica fundamenta-se na cromatografia de partição ou absorção.

3.4.7.2 Condições Cromatográficas

No preparo da fase móvel utilizada na quantificação das monoaminas e seus metabólitos, foi utilizado um sistema isocrático constituído de fosfato dissódico $12.H_2O$ (7,16 g/l), ácido cítrico (4,20 g/l), EDTA (40,0 mg/l), ácido heptanossulfônico (556 mg/l) e metanol (80 ml/l). O pH desta solução será acertado para 3,0 com auxílio de ácido ortofosfórico.

A fase móvel foi filtrada em um sistema a vácuo e deaerado por 30 min com um fluxo de hélio antes de ser instalada no HPLC. Após sua instalação no sistema cromatográfico, ela ainda permaneceu por uma noite (*overnight*) circulando em sistema fechado para estabilização do aparelho, com um fluxo constante de 1,2 ml/min. O detector eletroquímico foi mantido com potencial de +0,83 V no eletrodo de trabalho. A temperatura para amostragem no HPLC foi mantida em 25°C.

Segundo a técnica cromatográfica, as substâncias foram reconhecidas segundo seu tempo de retenção na coluna cromatográfica, comparando-as com os padrões.

O limite de detecção foi de 0,02 ng para DA, DOPAC, NOR, 5HT

e 5HIAA, e de 0,2 ng para HVA.

3.4.7.3 Preparo das soluções padrões de monoaminas

Os padrões de concentrações de 1 mM de NOR, DHBA, DA, DOPAC, HVA, 5HIAA e 5HT foram diluídos em ácido clorídrico 0,1 M contendo 0,02% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, distribuídos em tubos *ependorf* (1,5 ml) e, em seguida estocados em freezer (- 80°C) por um período de até dois meses. No momento da análise os padrões foram descongelados e diluídos 5.000, 10.000 e 20.000 vezes em ácido perclórico 0,1 M.

As micro-seringas, pipetas automáticas e vidrarias volumétricas foram de boa procedência tendo em vista a necessidade de precisão exigida para estas dosagens.

3.4.7.4. Preparo das amostras da amostra de líquido

Após a coleta de líquido dos caprinos conforme descrito no item 3.4.6, foi adicionado ao mesmo 500 µl de padrão interno (DHBA) para cada 500 ul de líquido. Estas amostras foram acidificadas com 100 ul de H Cl 10 M, para reduzir o pH da amostra a 1, 0, e com isto impedir a oxidação dos neurotransmissores. Estas amostras foram então extraída por duas vezes com 3 ml acetato de etila. Este acetato de etila proveniente da extração foi evaporado com auxílio de corrente de nitrogênio até a secagem, este

3.4.8 Estudo anatomopatológico

3.4.8.1 Microscopia óptica

Os animais do experimento foram submetidos a eutanásia , sendo necropsiados e procedeu-se à coleta de fragmentos representativos do cerebelo, tubérculo olfatório, córtex cerebral, núcleo basal, tálamo, mesencéfalo, ponte, medula oblongata, cérebro, medula espinal, uma porção do nervo ciático, tireóide, linfonodos, fígado, pâncreas, intestino delgado, baço, pulmão, rim e miocárdio. Estes fragmentos foram fixados em formol a 10%; posteriormente, o material foi emblocado, cortado e corado com hematoxilina-eosina, para observação de possíveis alterações ao nível de microscopia óptica.

3.4.8.2 Microscopia eletrônica

Fragmentos do cerebelo, fígado e rim foram também processados para microscopia eletrônica, sendo processados através de fixação em glutaraldeído a 2% e tampão fosfato (PBS) pH 7,3 a 4°C por 2 hs, após a fixação com tetróxido de ósmio a 1% e inclusão em araldite.

3.5 Delineamento Experimental

Avaliação dos possíveis efeitos tóxicos da administração, por 4 meses de folhas de *I. carnea*, no cocho a caprinos.

Foram utilizados 25 caprinos, divididos em 5 grupos iguais: 4 experimentais e 1 controle. Os caprinos dos grupos experimentais receberam, durante 4 meses, no cocho, as diferentes doses das folhas de *I. carnea*: (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg/dia), como descrito no item 3.4.1. Semanalmente, os animais foram pesados, calculando-se o ganho de peso e foi realizada a avaliação clínica dos animais, conforme descrito, respectivamente, nos itens 3.4.2 e 3.4.3. Quinzenalmente, foi coletado o sangue para a dosagem das diferentes substâncias (item 3.4.5) e mensalmente para a realização do hemograma (item 3.4.4). Um dia após a última administração de *Ipomoea carnea*, os animais foram contidos, procedendo-se a coleta do líquido, conforme descrito no item 3.4.6, para a posterior dosagem de neurotransmissores centrais (3.4.7). Os animais que vieram a óbito ou foram sacrificados *in extremis* foram submetidos à necropsia completa e a coleta de material para o estudo anatomopatológico, conforme descrito no item 3.4.8.

3.6 Análise Estatística

Os resultados estão apresentados na forma de média, seguidos por seu respectivo desvio-padrão.

Foi empregado o teste de Bartlett para se verificar a homocedasticidade dos dados (GAD e WEIL, 1989). Como todos os dados obtidos foram paramétricos, segundo este teste, foi empregada a análise de variância ANOVA, proposta por Snedcor (1946), para a comparação das médias entre os vários grupos. Para a detecção das diferenças significantes entre os grupos posteriormente a análise de variância ANOVA, o teste de escolha foi o de Dunnett, uma vez que todos os grupos, apresentam número de observações (n) aproximadamente semelhantes (GAD e WEIL, 1989).

A probabilidade de $p < 0,05$ foi considerada capaz de revelar diferenças significantes entre os grupos.

Para a análise estatística, foi empregado programa software GraphPad InStat v2.01 (GRAPHPAD, 1993).

4 *RESULTADOS*

As análises estatísticas referentes aos dados obtidos dos animais que receberam 10,0 g/kg foram realizadas até a 15ª semana e aqueles do grupo de 30,0 g/kg até a 10ª semana, uma vez que houve redução do número de animais, pôr óbito, nestes grupos. A Tabela 2 mostra e a Figura 3 ilustra, o peso dos caprinos em crescimento, tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. Nota-se que não foram observadas alterações significantes ($p > 0,05$) no peso dos animais, dos diferentes grupos, em nenhum dos dias avaliados.

Em relação ao ganho de peso semanal (Tabela 3 e Figura 4), as análises de variância realizadas revelaram haver diferenças entre os 5 grupos na 9ª, 10ª, 14ª, 15ª, 16ª, 17ª e 18ª semanas do experimento ($F=3,306$, $df=4/20$; $F=3,997$, $df=4/20$; $F=4,040$, $df=3/15$; $F=3,376$, $df=3/15$; $F=13,601$, $df=2/12$; $F=4,863$, $df=2/12$; e $F=4,135$, $df=2/12$, respectivamente; $p < 0,05$). A aplicação do teste de Dunnett revelou haver diminuição significativa ($p < 0,05$) de ganho de peso dos animais do grupo de caprinos tratados com 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea* em relação ao grupo controle na 10ª, 15ª, 16ª, 17ª e 18ª semanas do experimento. O teste de Dunnett revelou, ainda, que os animais do grupo de caprinos tratados com 10,0 g/kg de *Ipomoea carnea* durante 10ª, 14ª e 15ª semanas de experimento, apresentaram diminuição significativa ($p < 0,05$) no ganho de peso em relação ao grupo controle. Ainda, o teste de Dunnett revelou haver diminuição significativa ($p < 0,05$) do ganho de peso dos animais do grupo de caprinos tratados com 30,0 g/kg de *Ipomoea carnea*, em relação ao grupo controle na 9ª semana do experimento.

A Tabela 4 mostra e a Figura 5 ilustra o ganho de peso mensal e total destes animais. Assim, as análises de variância realizadas revelaram haver diferenças entre os 5 grupos no 1º, 2º e 3º mês do experimento e no período total ($F=3,529$, $df=4/24$; $F=6,661$, $df=4/21$; $F=4,688$, $df=3/15$ e $F=16,033$, $df=2/12$, respectivamente; $p<0,05$). A aplicação do teste de Dunnett mostrou haver diminuição significativa ($p<0,05$) de ganho de peso dos animais do grupo de caprinos tratados com 10,0 e 30,0 g/kg de *Ipomoea carnea* em relação ao grupo controle, no 1º e 2º mês do experimento. O teste de Dunnett revelou, ainda, que os grupos de animais tratados com 5,0 e 10,0 g/kg de *Ipomoea carnea*, apresentaram, no 3º mês e no período total, diminuição significativa ($p<0,05$) do ganho de peso em relação ao grupo controle. Considerando-se o ganho de peso, durante todo o experimento, verificou-se que os caprinos tratados com 2,5 e 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea* apresentaram, em relação ao grupo controle, diminuição significativa ($p<0,05$) deste parâmetro.

O eritrograma destes animais é apresentado na Tabela 5 é ilustrado na Figura 6. Desta maneira, a análise estatística aplicada mostrou diferenças significantes entre os 5 grupos, no número de hemácias ($F=3,903$, $df=3/17$; $p<0,05$) e porcentagem do hematócrito ($F=5,980$; $df=3/17$; $p<0,05$) na 12ª semana do experimento, e na porcentagem de hemoglobina, na 6ª, 12ª e 18ª semanas do experimento ($F=4,814$; $df=4/23$); ($F=7,930$; $df=3/17$) e ($F=15,560$, $df=2/12$, $p<0,05$), respectivamente. A aplicação do teste de Dunnett revelou haver diminuição significativa ($p<0,05$) no número de hemácias e na porcentagem do hematócrito de caprinos

tratados com 10,0 g/kg de *Ipomoea carnea*, quando comparado com aqueles valores obtidos dos animais do grupo controle na 12ª semana do experimento. A aplicação deste mesmo teste estatístico revelou que os caprinos, de todos os grupos experimentais, apresentaram, na 6ª, 12ª e 18ª semanas de experimento, diminuição significativa ($p < 0,05$) no número de hemácias, quando comparado com aquele obtido dos animais do grupo controle.

Ainda, quanto ao eritrograma, avaliando-se o volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média e a concentração de hemoglobina corpuscular média, a análise estatística utilizada revelou não haver diferenças significantes ($p > 0,05$), em nenhum dos parâmetros avaliados (Tabela 6, Figura 7).

Da mesma maneira, o teste estatístico aplicado revelou não haver alterações significantes ($p > 0,05$), nos diferentes parâmetros do leucograma: número de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, basófilos e eosinófilos, quando se comparou o valor obtido de todos os animais, dos diferentes grupos (Tabela 7 e 8, Figura 8 e 9).

Quanto ao estudo bioquímico sérico, verificou-se que, em relação aos níveis sanguíneos de glicose, a análise de variância mostrou não haver alterações significantes ($p > 0,05$) entre os valores obtidos dos animais dos diferentes grupos, (Tabela 9 e a Figura 10).

A Tabela 10 mostra e Figura 11 ilustra os dados obtidos relativos aos níveis de colesterol destes caprinos. Assim, pode-se verificar que as análises de variância realizadas revelaram haver diferenças entre os

5 grupos na 2ª, 4ª, 10ª, 12ª, 14ª, 16ª e 18ª semanas do experimento ($F=4,469$, $df=4/24$; $F=7,726$, $df=4/24$; $F=5,021$, $df=4/20$; $F=9,684$, $df=3/16$; $F=5,228$, $df=3/15$; $F=4,745$, $df=2/12$ e $F=4,564$, $df=2/12$, respectivamente; $p<0,05$). A aplicação do teste de Dunnett detectou a diminuição significativa ($p<0,05$) nos níveis séricos de colesterol daqueles animais do grupo tratados com 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea* em relação ao grupo controle, na 14ª, 16ª e 18ª semanas do experimento. A aplicação do teste de Dunnett revelou, ainda, que o grupo de animais tratado com 10,0 g/kg de *Ipomoea carnea*, apresentou na 10ª, 12ª e 14ª semanas do estudo, diminuição significativa ($p<0,05$) nos níveis séricos de colesterol, quando comparado com os valores obtidos dos animais do grupo controle. Este mesmo teste revelou haver diminuição significativa ($p<0,05$) nos níveis séricos de colesterol de caprinos tratados com 30,0 g/kg de *Ipomoea carnea*, na 2ª, 4ª e 10ª semanas do experimento, quando comparado àqueles dados provenientes dos animais controles.

Quanto aos níveis de GGT destes caprinos, (Tabela 11, Figura 12) a análise estatística revelou diferença significativa entre os 5 grupos na 2ª, 6ª, 8ª, 10ª e 14ª semanas de tratamento ($F=16,249$, $df=4/24$; $F=5,353$, $df=4/21$; $F=6,436$, $df=4/21$; $F=3,864$, $df=4/21$; $F=6,081$, $df=3/15$, respectivamente; $p<0,05$). A aplicação do teste de Dunnett detectou aumento significativo ($p<0,05$) dos níveis desta enzima, naqueles animais tratados com 10,0 g/kg de *Ipomoea carnea*, quando comparado com os valores obtidos dos caprinos controles, na 2ª, 6ª, 8ª e 14ª semanas de tratamento. Este teste permitiu também detectar aumento significativo

($p < 0,05$) nos níveis de GGT, em relação ao grupo controle, naqueles animais tratados com 30,0 g/kg de *Ipomoea carnea* durante 2ª e 10ª semanas de experimento. A Tabela 12 mostra e a Figura 13 ilustra os dados relativos aos níveis de AST dos caprinos. A aplicação da análise ANOVA detectou diferença significativa entre os 5 grupos na 8ª, 10ª, 12ª, 14ª e 18ª semanas de tratamento ($F=6,719$, $df=4/21$; $F=4,660$, $df=4/20$; $F=6,743$, $df=3/16$; $F=3,002$, $df=3/15$ e $F=15,256$, $df=2/12$, respectivamente; $p < 0,05$). A aplicação do teste de Dunnett revelou haver aumento significativo ($p < 0,05$) dos níveis de AST nos animais tratados com 2,5 g/kg de *Ipomoea carnea*, em relação ao grupo controle, no 12ª e 14ª semanas de tratamento. Esta mesma comparação revelou também aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis desta enzima naqueles animais tratados com 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea* na 12ª e 18ª semanas de tratamento. A aplicação do teste de Dunnett revelou, ainda, que os caprinos tratados com 10,0 g/kg e 30,0 mg/kg de *Ipomoea carnea*, apresentaram durante 8ª, 9ª e 10ª semanas e 8ª e 10ª semanas de experimento, respectivamente, aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis de AST em relação ao grupo controle.

Em relação aos níveis de ALT destes caprinos, (Tabela 13, Figura 14) a aplicação da análise ANOVA revelou diferenças significantes, entre os 5 grupos, na 2ª, 4ª, 6ª, 8ª, 10ª, 12ª, 14ª, 16ª e 18ª semanas de tratamento ($F=16,711$, $df=4/24$; $F=25,762$, $df=4/24$; $F=5,757$, $df=4/21$; $F=12,118$, $df=4/21$; $F=3,751$, $df=4/20$; $F=13,875$, $df=3/16$; $F=15,754$, $df=3/15$; $F=10,295$, $df=2/12$ e $F=19,180$, $df=2/12$, respectivamente; $p < 0,05$). A aplicação consecutiva do teste de Dunnett detectou aumento significativo

($p < 0,05$) dos níveis de ALT dos animais tratados com 2,5 e 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea* em relação ao grupo controle, na 2ª, 4ª, 6ª, 8ª, 10ª 12ª, 14ª, 16ª e 18ª semanas de tratamento. A aplicação deste mesmo teste estatístico revelou, ainda, que os animais do grupo de caprinos tratados com 10,0 g/kg e 30,0 mg/kg de *Ipomoea carnea* apresentaram aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis de ALT, em relação ao grupo controle, durante a 2ª, 4ª, 6ª, 8ª, 10ª 12ª semanas e 14ª e 2ª, 4ª, 6ª, 8ª e 10ª semanas, respectivamente

Quanto aos níveis de uréia destes caprinos, (Tabela 14, Figura 15) verificou-se um aumento significativo entre os 5 grupos na 12ª e 14ª semanas de experimento ($F=7,555$, $df=3/16$ e $F=26,525$, $df=3/15$, respectivamente; $p < 0,05$). A aplicação do teste de Dunnett revelou haver aumento significativo ($p < 0,05$) dos níveis desta substância naquele grupo de animais tratados com 10,0 g/kg de *Ipomoea carnea*, em relação ao grupo controle, nestas duas semanas.

A Tabela 15 mostra e a Figura 16 ilustra os dados relativos aos níveis de creatinina destes animais. A aplicação da análise ANOVA mostrou haver diferença significativa entre os 5 grupos, na 12ª, 14ª, 16ª e 18ª semanas de tratamento ($F=19,926$, $df=3/16$; $F=7,537$, $df=3/15$; $F=12,153$, $df=2/12$ e $F=7,375$, $df=2/12$, respectivamente; $p < 0,05$). A utilização do teste de Dunnett revelou haver diminuição significativa ($p < 0,05$) nos níveis desta substância naqueles animais do grupo que 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea*, em relação ao grupo controle na 12ª, 14ª, 16ª e 18ª semanas de experimento. A aplicação do teste de Dunnett revelou, ainda, que os caprinos tratados com

10,0 g/kg de *Ipomoea carnea* durante a 12ª semana de experimento apresentaram aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis de creatinina, em relação ao grupo controle.

Quanto ao estudo dos neurotransmissores e seus metabólitos, (Tabela 16 e a Figura 17) a análise de variância mostrou não haver alterações significantes ($p > 0,05$) entre os valores obtidos dos animais dos diferentes grupos.

Os animais que receberam 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg de *Ipomoea carnea* apresentaram sintomatologia clínica, cuja severidade foi diretamente proporcional à dose e tempo de exposição à planta. Assim, com relação ao monitoramento clínico, dois animais do grupo de 5 g/kg apresentaram sintomatologia. Um deles (o animal nº420) a partir da 4ª semana de exposição a *Ipomoea carnea* apresentou sintomatologia caracterizada por pêlo áspero, tremores de cabeça e demonstrando instabilidade dos membros pélvicos, fazendo com que caminhasse sempre apoiado à parede ("embriaguez"), tremores musculares e opistótono. No início da 5ª semana, este animal perdeu toda a coordenação motora, permanecendo em decúbito lateral e mostrando-se apático, e com as mucosas bastante anêmicas, fasciculações e tremores musculares. Este animal foi submetido à eutanásia *in extremis*, sendo realizada sua necropsia e coletado líquido e material para a histopatologia. O outro animal (o de nº 415) no final da 8ª semana apresentou-se apático e com instabilidade dos membros pélvicos. No início da 10ª semana, este animal perdeu toda a coordenação motora, permanecendo em decúbito lateral, apático, sendo que suas mucosas

apresentavam-se bastante anêmicas. Este animal foi submetido à eutanásia *in extremis*. A necropsia observou-se nefrose colêmica.

Três caprinos do grupo que receberam 10 g/kg de *Ipomoea carnea* apresentaram manifestações clínicas. O primeiro animal (o de nº417) apresentou alterações caracterizadas por tremores de cabeça e musculares, opistótono, andar cambaleante, posição de cavalete e instabilidade dos membros pélvicos, não conseguindo se levantar a partir da 3ª semana de tratamento. Após 5 dias, este animal apresentava-se totalmente apático, mucosas pálidas, permanecendo todo período em decúbito esternal, uma vez que o mesmo não mais conseguia ficar em estação. No final da 5ª semana, este animal veio a óbito e o exame macroscópico revelou edema sub-mandibular e intersticial na região da musculatura dos membros posteriores, ascite e hipertrofia da vesícula biliar. Um outro animal deste mesmo grupo (o de nº416), a partir da 8ª semana, começou a apresentar andar cambaleante, discreta rigidez dos membros pélvicos mostrando-se apático e com as mucosas bastante anêmicas. No início da 9ª semana, o quadro clínico deste animal se agravou, apresentando intensa rigidez dos membros posteriores, andar cambaleante, tremores musculares. No final da 10ª semana, este caprino foi encontrado em decúbito lateral com fasciculações musculares, hipotermia e mucosas pálidas, não apresentando mais condições de se locomover, sendo, por isto, submetido à eutanásia *in extremis*. O terceiro animal deste grupo (o de nº412) manifestou, no início da 8ª semana de experimento, sinais e sintomas

discretos de intoxicação, tais como pêlo áspero, rigidez dos membros posteriores, tremores musculares. No final da 14ª semana, este caprino perdeu toda a coordenação motora, permanecendo em decúbito lateral e mostrando-se apático e com as mucosas bastante anêmicas, sendo, também por isto, submetido à eutanásia *in extremis*, realizada sua necropsia e no exame macroscópico foi detectado aumento do volume hepático, sendo observado os bordos arredondados e o aspecto de “noz-moscada”; ao corte, drenava líquido esverdeado. A vesícula biliar mostrava-se também aumentada de volume com sua parede espessada e, ao corte, drenava líquido viscoso com pequenas partículas sólidas.

Com relação ao monitoramento clínico do grupo de 30 g/kg, cinco animais apresentaram sinais de intoxicação pela *Ipomoea carnea*. Um deles (o animal de n.º 408), a partir da 2ª semana de administração da planta, já apresentava andar cambaleante e discreta rigidez dos membros posteriores. Na 6ª semana, o quadro clínico deste animal ficou crítico, sendo que este permanecia praticamente todo período em decúbito esternal e, quando em estação, mantinha-se em posição de cavalete (Fig.18A), com andar extremamente rígido e sempre se apoiando à parede da baia (Fig.18B). Além disto, este caprino apresentava nistagmo, o pêlo áspero e as mucosas extremamente pálidas. Ao final da 9ª semana, este animal foi encontrado em decúbito lateral, com tremores de cabeça e fasciculações musculares, nistagmo e mucosas cianóticas, sendo por isto, submetido à eutanásia *in extremis*. Um outro animal deste grupo (o de n.º 414) também iniciou os sinais e sintomas de intoxicação pela *Ipomoea carnea*, a partir da

2º semana de tratamento, mostrando andar cambaleante e discreta rigidez do membros posteriores. Na 4º semana, observou-se, neste animal, o pêlo áspero, nistagmo, andar cambaleante ("embriaguez"), a posição de cavalete e instabilidade postural (Fig.18C). A partir da 6ª semana, permaneceu por todo período em decúbito esternal, não tendo mais condições de se locomover (Fig.18D), mucosas bem pálidas e apático, sendo também submetido à eutanásia *in extremis*. O terceiro animal deste grupo (o de n.º 419) começou a manifestar andar cambaleante, posição de cavalete com andar extremamente rígido, sempre se apoiando nas paredes da baia. Na 12ª semana, este animal permanecia quase todo tempo em decúbito lateral, apresentando muita dificuldade para se manter em estação. No final da 14º, este animal perdeu toda a coordenação motora, permanecendo em decúbito lateral por todo o período, mostrando-se apático e com as mucosas bastante anêmicas, sendo submetido à eutanásia *in extremis*, para a realização da necropsia e coletado líquido e material para a histopatologia. Outro animal (o de n.º 404) que recebeu a maior dose de *Ipomoea carnea*, apresentou, no início da 9º semana, alterações caracterizadas por tremores de cabeça e musculares, opistótono, andar cambaleante, posição de cavalete e instabilidade dos membros posteriores. No início da 14º semana, este caprino foi submetido à eutanásia, pois se mostrava totalmente apática não apresentando mais condição de se locomover. O último animal deste grupo a apresentar os sintomas de toxicidade pela planta foi o de n.º 409; as alterações foram detectadas a partir do final da 10ª semana, apresentando apatia, pêlo áspero, andar cambaleante e discreta rigidez dos membros

posteriores. No final da 14ª semana o quadro clínico deste animal ficou crítico, com sintomatologia severa de intoxicação, a mesma anteriormente, descrita para todos os demais animais e, pôr isto, foi submetido à eutanásia *in extremis*, sendo realizada sua necropsia. No exame macroscópico foi observadas nefrose colêmica e aderência pulmonar.

A avaliação histopatológica das estruturas coletada revelou vacuolização citoplasmática dos hepatócitos (Fig.19A), pâncreas (Fig.19B), epitélio renal (Fig.19C) e dos folículos tireoideanos (Fig.19D) em todos os animais dos grupos que receberam as diferentes doses *Ipomoea carnea*. As alterações histopatológicas verificadas em todos os órgãos demonstraram ser dose dependente.

Com relação ao estudo histopatológico do SNC, todos os animais dos diferentes grupos que receberam *Ipomoea carnea* apresentaram alterações vacuolares citoplasmáticas nas células de Purkinje (Fig.20A); presença de vacúolos citoplasmáticos em neurônios de córtex cerebral (Fig.20B), medula espinhal (Fig.20C), mesencéfalo (Fig.20D), núcleo basal (Fig.21A), ponte (Fig.21B), tálamo (Fig.21C) e tubérculo olfatório (Fig.21D).

Os resultados da microscopia eletrônica revelaram que o pericário das células de Purkinje estavam repletos de “vacúolos” delimitados por membranas no cerebelo dos animais intoxicados com a *Ipomoea carnea* (Fig.22A, 22B e 22C). No fígado, os citoplasmas dos hepatócitos estavam repletos de “vacúolos” delimitados por membrana (Fig.23A e 23B) e mostraram células perissinusoidais (Célula de Ito) repletas de “vacúolos” citoplasmáticos (Fig.23C e 23D). Em relação ao rim, foram observados

“vacúolos” citoplasmáticos delimitados por membrana em célula epitelial tubular (Fig. 24A, 24B e 24C). Estes “vacúolos” delimitados por membranas, que foram observados nos diferentes órgãos, possivelmente trata-se de lisossomos repletos de alguma substância que não foi metabolizada.

Tabela 2: Peso de caprinos (kg) em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
1 ^a	14,30 ± 3,18 (5) ^A	13,30 ± 2,60 (5)	14,01 ± 2,87 (5)	14,31 ± 2,05 (5)	13,67 ± 2,24 (5)
2	14,73 ± 3,80 (5)	13,43 ± 2,35 (5)	14,73 ± 1,60 (5)	15,43 ± 1,40 (5)	13,84 ± 2,73 (5)
3 ^a	15,02 ± 3,62 (5)	13,30 ± 2,20 (5)	14,73 ± 3,60 (5)	15,43 ± 3,14 (5)	13,84 ± 2,73 (5)
4 ^a	15,20 ± 3,60 (5)	13,33 ± 2,14 (5)	14,29 ± 3,52 (5)	14,76 ± 1,70 (5)	13,30 ± 3,00 (5)
5 ^a	15,40 ± 3,42 (5)	12,98 ± 2,09 (5)	14,29 ± 1,57 (5)	14,76 ± 0,75 (5)	13,29 ± 3,00 (5)
6 ^a	15,43 ± 3,20 (5)	12,64 ± 1,85 (5)	15,71 ± 2,23 (4)	14,41 ± 1,90 (4)	13,94 ± 0,93 (4)
7 ^a	16,29 ± 3,50 (5)	13,52 ± 2,14 (5)	16,01 ± 2,20 (4)	15,20 ± 3,50 (4)	14,36 ± 1,90 (4)
8 ^a	16,29 ± 3,50 (5)	13,52 ± 2,14 (5)	16,01 ± 2,20 (4)	15,20 ± 3,50 (4)	14,38 ± 1,84 (4)
9 ^a	17,47 ± 3,56 (5)	14,14 ± 2,34 (5)	16,11 ± 2,60 (4)	15,06 ± 3,92 (4)	12,80 ± 1,96 (4)
10 ^a	17,24 ± 2,73 (5)	14,64 ± 2,31 (5)	16,32 ± 2,46 (4)	15,75 ± 3,16 (4)	12,52 ± 2,42 (3)

^A número de animais utilizados
p>0,05 (ANOVA)

continua

Tabela 2: Peso de caprinos (kg) em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões (continuação).

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
11 ^a	17,42 ± 3,56 (5) ^A	14,09 ± 2,03 (5)	16,03 ± 2,42 (4)	14,08 ± 3,89 (4)	12,8 ± 1,98 (2) ^B
12 ^a	18,76 ± 4,56 (5)	13,62 ± 1,67 (5)	15,94 ± 4,17 (4)	16,37 ± 4,79 (3)	15,4 ± 1,40 (2) ^B
13 ^a	19,42 ± 4,06 (5)	14,66 ± 2,27 (5)	17,28 ± 3,30 (4)	17,20 ± 4,38 (3)	15,7 ± 1,92 (2) ^B
14 ^a	19,64 ± 4,40 (5)	15,20 ± 2,47 (5)	17,14 ± 2,96 (4)	15,30 ± 4,32 (3)	16,3 ± 1,80 (2) ^B
15 ^a	18,08 ± 2,79 (5)	15,20 ± 2,60 (5)	17,08 ± 2,83 (4)	17,05 ± 4,27 (3)	15,4 ± 4,30 (2) ^B
16 ^a	20,49 ± 5,05 (5)	14,98 ± 2,18 (5)	17,50 ± 3,04 (4)	19,67 ± 0,74 (2)	16,15 (1) ^B
17 ^a	21,39 ± 5,36 (5)	15,40 ± 2,40 (5)	16,32 ± 3,76 (3)	20,17 ± 0,46 (2) ^B	16,85 (1) ^B
18 ^a	21,31 ± 5,49 (5)	15,34 ± 2,41 (5)	17,26 ± 2,72 (3)	19,76 ± 0,39 (2) ^B	-
19 ^a	22,37 ± 5,23 (5)	15,76 ± 2,56 (5)	17,23 ± 2,54 (3)	19,97 ± 0,18 (2) ^B	-

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística. p>0,05 (ANOVA).

Figura 03 - Peso de caprinos (kg) tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.
 $p > 0,05$ Análise de Variância ANOVA.

Tabela 3: Ganho de peso de caprinos (kg) em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
1 ^a	0,19 ± 0,32 (5) ^A	0,08 ± 0,58 (5)	0,20 ± 0,29 (5)	0,64 ± 0,82 (5)	0,06 ± 0,64(5)
2 ^a	0,21 ± 0,41 (5)	0,12 ± 0,69 (5)	0,22 ± 0,36 (5)	0,70 ± 0,82(5)	0,07 ± 0,66(5)
3 ^a	0,15 ± 0,38 (5)	0,08 ± 0,25 (5)	0,13 ± 0,25 (5)	0,22 ± 0,28 (5)	0,05 ± 0,50 (5)
4 ^a	0,13 ± 0,27 (5)	0,06 ± 0,54 (5)	-0,64 ± 1,05 (5)	-0,44 ± 1,24 (5)	-0,73 ± 0,61 (5)
5 ^a	0,28 ± 0,34 (5)	-0,08 ± 0,33 (5)	0,20 ± 0,76 (5)	-0,32 ± 0,60 (5)	0,26 ± 0,62 (5)
6 ^a	0,14 ± 0,39 (5)	-0,32 ± 0,55 (5)	-0,06 ± 0,65(4)	-0,75 ± 0,64(4)	-0,59 ± 0,63 (4)
7 ^a	0,22 ± 0,26 (5)	-0,29 ± 0,26 (5)	-0,29 ± 0,27 (4)	-0,55 ± 1,28 (4)	-0,46 ± 0,21 (4)
8 ^a	0,41 ± 0,38 (5)	0,36 ± 0,36 (4)	0,31 ± 0,68 (4)	1,18 ± 1,93 (4)	0,40 ± 1,21 (4)
9 ^a	0,75 ± 0,58 (5)	0,55 ± 0,51 (5)	0,06 ± 0,64(4)	-0,16 ± 0,55 (4)	-0,60 ± 0,75* (3)

^A número de animais utilizados^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.
^{*}p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

continua

Tabela 3: Ganho de peso de caprinos (kg) em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões (continuação).

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
10 ^a	0,92 ± 0,46 (5) ^A	0,08 ± 0,36(5)	-0,19 ± 0,14* (4)	-0,28 ± 0,98* (4)	0,08 ± 0,04 (3) ^B
11 ^a	0,82 ± 0,28 (5)	0,31 ± 0,59 (5)	0,31 ± 0,60 (3)	0,43 ± 0,49 (3)	-0,15 ± 0,12 (2) ^B
12 ^a	0,68 ± 0,43 (5)	0,37 ± 0,36 (5)	0,33 ± 0,23 (3)	1,00 ± 1,08 (3)	0,33 ± 0,38 (2) ^B
13 ^a	0,82 ± 0,27 (5)	0,25 ± 0,62 (5)	0,24 ± 1,05 (3)	0,47 ± 1,24 (3)	0,60 ± 0,07 (2) ^B
14 ^a	0,65 ± 0,38 (5)	0,07 ± 0,33 (5)	0,30 ± 0,43 (3)	-0,18 ± 0,25 * (3)	-0,93 ± 2,36 (2) ^B
15 ^a	0,82 ± 0,71 (5)	0,32 ± 0,24 (5)	-0,21 ± 0,20*(3)	-0,23 ± 0,24* (3)	-1,90 (1) ^B
16 ^a	0,67 ± 0,32 (5)	0,28 ± 0,18 (5)	-0,29 ± 0,18*(3)	0,50 ± 0,28 (2) ^B	0,70 (1) ^B
17 ^a	0,23 ± 0,10 (5)	0,21 ± 0,12 (5)	-0,10 ± 0,26*(3)	-0,40 ± 0,07 (2) ^B	-
18 ^a	0,64 ± 0,34 (5)	0,35 ± 0,21 (5)	0,12 ± 0,02*(3)	0,20 ± 0,21 (2) ^B	-

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 04 - Ganho de peso de caprinos (kg) tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *I. carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 4: Ganho de peso mensal e total de caprinos (kg) em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Meses de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
1º Mês	1,24 ± 0,28 (5) ^A	0,40 ± 0,56 (5)	0,28 ± 0,94 (5)	-0,31 ± 1,47*(5)	-0,78 ± 0,84*(5)
2º Mês	2,18 ± 0,76 (5)	0,24 ± 0,49 (5)	0,44 ± 1,00 (4)	-0,29 ± 2,28*(4)	-1,78 ± 0,64*(4)
3º Mês	2,70 ± 1,86 (5)	0,94 ± 0,68 (5)	0,14 ± 0,43* (3)	-0,40 ± 1,26* (3)	-1,43 ± 1,02 (2) ^B
4º Mês	2,31 ± 1,37 (5)	1,50 ± 0,64 (5)	1,90 ± 0,35 (3)	0,47 ± 0,53 (2) ^B	-
Total	7,87 ± 2,56 (5)	2,67 ± 1,06* (5)	0,97 ± 2,10* (3)	4,52 ± 2,16 (2) ^B	-

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 05 - Ganho de peso mensal e total de caprinos (kg) tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 5: Avaliação de hemácias, hematócrito e hemoglobina, através de eritrograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Parâmetros	Semanas	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)			
			2,5	5,0	10,0	30,0
Hemácias (x10 ⁶ /mm ³)	0	18,17 ± 4,34 (5)	21,15 ± 5,52 (5)	17,37 ± 2,83 (5)	17,43 ± 2,12 (5)	16,45 ± 1,85 (5)
	6 ^a	19,85 ± 0,81 (5)	18,58 ± 4,17 (5)	18,50 ± 2,89 (5)	16,32 ± 1,13 (5)	17,07 ± 3,95 (5)
	12 ^a	19,18 ± 1,39 (5)	17,94 ± 2,52 (5)	17,90 ± 2,19 (4)	15,00 ± 0,95* (3)	13,56 ± 1,17 (2) ^B
	18 ^a	19,15 ± 2,02 (5)	20,83 ± 2,39 (5)	18,58 ± 3,16 (3)	17,56 ± 4,16 (2) ^B	16,46 ± 0,48 (2) ^B
Hematócrito (%)	0	30,00 ± 4,18 (5)	31,60 ± 3,21 (5)	30,40 ± 4,16 (5)	28,40 ± 3,78 (5)	26,80 ± 3,49 (5)
	6 ^a	31,20 ± 1,64 (5)	29,60 ± 1,82 (5)	29,00 ± 2,45 (5)	27,00 ± 2,94 (5)	28,00 ± 4,36 (5)
	12 ^a	29,25 ± 2,63 (5)	29,20 ± 1,92 (5)	26,75 ± 0,05 (4)	24,00 ± 2,00* (3)	24,50 ± 2,12 (2) ^B
	18 ^a	32,25 ± 1,50 (5)	33,20 ± 1,64 (5)	33,34 ± 6,67 (3)	25,00 ± 2,12 (2) ^B	26,50 ± 3,50 (2) ^B
Hemoglobina (g %)	0	09,94 ± 1,18 (5)	09,78 ± 1,27 (5)	10,02 ± 1,33 (5)	09,22 ± 0,96 (5)	08,36 ± 0,59 (5)
	6 ^a	10,45 ± 0,52 (5)	09,90 ± 0,61 (5)	9,10 ± 0,27* (5)	08,86 ± 0,88* (5)	09,08 ± 0,91* (5)
	12 ^a	10,10 ± 0,59 (5)	09,72 ± 0,88 (5)	08,63 ± 0,54 (4)	08,05 ± 0,53* (3)	06,19 ± 0,89 (2) ^B
	18 ^a	10,55 ± 0,80 (5)	11,24 ± 0,44 (5)	8,54 ± 0,42* (3)	08,35 ± 0,36 (2) ^B	05,18 ± 1,10 (2) ^B

^A: número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 06 - Avaliação de hemácias, hematócrito e hemoglobina através de eritrograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento, tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões
 * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 6: Avaliação do volume corpuscular médio (V.C.M.); hemoglobina corpuscular média (H.C.M.) e concentração de hemoglobina corpuscular média (C.H.C.M.) através de eritrograma, realizados nos caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Parâmetros	Semanas	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)			
			2,5	5,0	10,0	30,0
V.C.M. (fl)	0	17,03 ± 2,85 (5)	16,46 ± 0,65 (5)	17,57 ± 1,20 (5)	16,36 ± 1,84 (5)	16,45 ± 1,85 (5)
	6 ^a	15,73 ± 0,87 (5)	14,76 ± 0,94 (5)	15,87 ± 1,93 (5)	16,61 ± 2,19 (5)	17,10 ± 4,71 (5)
	12 ^a	15,24 ± 0,78 (5)	17,43 ± 2,53 (5)	15,14 ± 2,10 (4)	16,24 ± 1,27 (3)	18,18 ± 3,12 (2) ^B
	18 ^a	17,38 ± 2,30 (5)	16,07 ± 1,51 (5)	14,45 ± 2,47 (3)	15,59 ± 4,56 (2) ^B	16,14 ± 2,61 (2) ^B
H.C.M. (pg)	0	05,67 ± 1,08 (5)	05,32 ± 1,01 (5)	05,81 ± 0,70 (5)	05,31 ± 0,41 (5)	05,15 ± 0,77 (5)
	6 ^a	05,27 ± 0,36 (5)	05,12 ± 0,25 (5)	05,02 ± 0,85 (5)	05,46 ± 0,75 (5)	05,52 ± 1,23 (5)
	12 ^a	05,72 ± 0,24 (5)	05,45 ± 0,55 (5)	05,48 ± 0,64 (4)	05,56 ± 1,24 (3)	06,19 ± 0,89 (2) ^B
	18 ^a	05,69 ± 0,86 (5)	05,74 ± 0,23 (5)	04,69 ± 0,85 (3)	05,06 ± 1,35 (2) ^B	05,19 ± 0,78 (2) ^B
C.H.C.M. (%)	0	33,23 ± 1,38 (5)	30,94 ± 2,37 (5)	33,02 ± 1,93 (5)	32,59 ± 1,61 (5)	33,23 ± 4,35 (5)
	6 ^a	33,52 ± 1,44 (5)	33,47 ± 1,68 (5)	31,54 ± 2,52 (5)	32,86 ± 1,05 (5)	32,65 ± 1,99 (5)
	12 ^a	34,62 ± 1,60 (5)	32,98 ± 1,39 (5)	33,06 ± 2,68 (4)	33,18 ± 0,67 (3)	34,12 ± 0,93 (2) ^B
	18 ^a	32,69 ± 1,23 (5)	33,87 ± 0,65 (5)	32,30 ± 0,90 (3)	32,80 ± 0,95 (2) ^B	31,97 ± 1,60 (2) ^B

^An: número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.
p>0,05 (ANOVA)

Figura 07 - Avaliação do volume corpuscular médio (V.C.M.); hemoglobina corpuscular média (H.C.M.) e concentração de hemoglobina corpuscular média (C.H.C.M.) através de eritrograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento, tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

V.C.M.: volume corpuscular médio.
H.C.M.: hemoglobina corpuscular média.
C.H.C.M.: concentração de hemoglobina corpuscular média.

Tabela 7: Avaliação dos leucócitos, neutrófilos e linfócitos, através do leucograma realizado nos caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Parâmetros	Semanas	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)			
			2,5	5,0	10,0	30,0
Leucócitos (/mm ³)	0	12840 ± 2383,9 (5)	12080 ± 4967 (5)	11040 ± 3158 (5)	11180±3596,8 (5)	11980 ± 2688 (5)
	6 ^a	92200 ± 3282 (5)	10480 ± 2755 (5)	11200 ± 4127 (5)	927500±2658 (5)	11620 ± 4710 (5)
	12 ^a	89500 ± 1752 (5)	08700 ± 3876 (5)	90750 ± 670 (4)	916700±2569 (3)	10220 ± 1808 (2)
	18 ^a	10900 ± 2835 (5)	08960 ± 1215 (5)	11800 ± 2498 (3)	976670±1855 (2) ^B	12667± 611(2) ^B
Neutrófilos (/mm ³)	0	4177 ± 28339 (5)	4088 ± 27550 (5)	4280 ± 1547 (5)	4365 ± 13114 (5)	6516 ± 3738 (5)
	6 ^a	6211 ± 2159 (5)	4177 ± 28330 (5)	4483 ± 3732 (5)	4340 ± 1300 (5)	6208 ± 4243 (5)
	12 ^a	4082 ± 1718 (5)	3736 ± 928,1 (5)	3411 ± 1239 (4)	3228 ± 2106 (3)	4522 ± 1220 (2) ^B
	18 ^a	3933 ± 1999 (5)	3257 ± 627,58 (5)	3228 ± 2106 (3)	5006 ± 2032 (2) ^B	4897 ± 1257 (2) ^B
Linfócitos (/mm ³)	0	6184 ± 1388 (5)	5555 ± 29110 (5)	6206 ± 2735 (5)	6290 ± 2293 (5)	5501 ± 1575 (5)
	6 ^a	4591 ± 1805 (5)	4326 ± 12508 (5)	6118 ± 1123 (5)	4405 ± 1839 (5)	4979 ± 1243 (5)
	12 ^a	4344 ± 7770 (5)	5126 ± 585,46 (5)	5368 ± 1357 (4)	5360 ± 4402 (3)	4123 ± 5250 (2) ^B
	18 ^a	6545 ± 1751 (5)	5478 ± 11570 (5)	6557 ± 421,1 (3)	4525 ± 2178 (2) ^B	4074 ± 1136 (2) ^B

^An: número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística. p>0,05 (ANOVA)

Figura 08 - Avaliação dos leucócitos, neutrófilos e linfócitos através de leucograma, realizado nos caprinos em fase de crescimento, tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões $p > 0,05$ (ANOVA).

Tabela 8: Leucograma avaliando basófilos, eosinófilos e monócitos realizados nos caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Parâmetros	Semanas	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)			
			2,5	5,0	10,0	30,0
Basófilos (/mm ³)	0	60,60 ± 83,00 (5)	32,00 ± 71,55 (5)	169,20 ± 211 (5)	231,20 ± 245,1(5)	253,80 ± 188 (5)
	6 ^a	160,2 ± 159,2 (5)	98,90 ± 127,9 (5)	186,6 ± 271 (5)	283,50 ± 144,4 (5)	53,50 ± 118 (5)
	12 ^a	56,00 ± 65,49 (5)	106,40 ± 69,9 (5)	42,50 ± 49,05 (4)	120,0 ± 138,78 (3)	35,67 ± 61,78 (2) ^B
	18 ^a	56,54 ± 48,9 4(5)	103,20 ± 96,2 (5)	57,58 ± 48,49 (3)	53,20 ± 114,45 (2) ^B	221,25 ± 126 (2) ^B
Eosinófilos (/mm ³)	0	38,80 ± 89,76 (5)	60,00 ± 87,85 (5)	22,60 ± 50,53 (5)	27,20 ± 6,62 (5)	26,40 ± 59,03 (5)
	6 ^a	40,00 ± 89,44 (5)	36,40 ± 50,68 (5)	46,00 ± 71,22 (5)	48,50 ± 60,49 (5)	91,40 ± 127,93 (5)
	12 ^a	0	0	0	0	0
	18 ^a	0	0	0	0	0
Monócitos (/mm ³)	0	345,00 ± 117,78 (5)	388,80 ± 318 (5)	362,0 ± 209 (5)	267,00 ± 146,5 (5)	181,80 ± 42,2 (5)
	6 ^a	169,80 ± 70,11 (5)	171,20 ± 96 (5)	365,5 ± 251 (5)	197,50 ± 83,88 (5)	255,20 ± 78,2 (5)
	12 ^a	087,25 ± 17,16 (5)	254,80 ± 212 (5)	184,2 ± 84,4 (4)	189,00 ± 77,32 (3)	137,34 ± 65,9 (2) ^B
	18 ^a	259,00 ± 137,0 (5)	118,00 ± 27,9 (5)	118,0 ± 27,9 (3)	136,67 ± 84,67 (2) ^B	280,43 ± 301 (2) ^B

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística. p>0,05 (ANOVA)

Figura 09 - Avaliação dos basófilos, eosinófilos e monócitos através de leucograma, realizado nos caprinos tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de folhas de *Ipomoea carnea*.

p> 0,05 Análise de Variância ANOVA.

Tabela 9: Níveis séricos de glicose (mg/dL) de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
0	38,73 ± 4,85 (5) ^A	44,02 ± 3,18 (5)	43,50 ± 15,33(5)	35,66 ± 6,60 (5)	43,29 ± 22,76 (5)
2 ^a	42,22 ± 7,79 (5)	44,84 ± 7,66 (5)	53,73 ± 3,6 7(5)	51,04 ± 6,97(5)	37,57 ± 15,67 (5)
4 ^a	30,68 ± 8,50 (5)	40,75 ± 8,28(5)	36,63 ± 17,8 0(5)	37,45 ± 16,2 (5)	38,24 ± 13,16 (5)
6 ^a	52,52 ± 12,2 (5)	62,26 ± 4,49 (5)	40,90 ± 3,32 (4)	47,72 ± 1,18 (4)	43,58 ± 18,00 (4)
8 ^a	59,53 ± 18,6 (5)	40,06 ± 6,73 (5)	55,38 ± 19,13 (4)	49,31 ± 18,8 (4)	38,42 ± 18,87(4)
10 ^a	50,23 ± 7,7 (5)	33,25 ± 2,23 (5)	42,58 ± 0,980 (4)	50,56 ± 5,02 (4)	42,59 ± 20,49 (3)
12 ^a	43,19 ± 9,1 (5)	39,60 ± 4,70 (5)	39,91 ± 12,05 (4)	45,88 ± 2,87 (3)	44,99 ± 5,66 (2) ^B
14 ^a	44,01 ± 4,89 (5)	41,18 ± 2,89 (5)	44,77 ± 1,39 (3)	39,21 ± 24,9 (3)	49,50 ± 5,43 (2) ^B
16 ^a	42,02 ± 7,75 (5)	36,97 ± 6,15 (5)	43,44 ± 1,64 (3)	40,33 ± 11,78 (2) ^B	36,67 (1) ^B
18 ^a	58,09 ± 21,3 (5)	54,28 ± 4,46 (5)	62,66 ± 9,84 (3)	67,67 ± 5,20 (2) ^B	-

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Tabela 10: Níveis séricos de Glicose (mg/dl) de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões.

Figura 10 - Níveis séricos de glicose (mg/dl) de caprinos (kg) tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA).

Tabela 10: Níveis séricos de Colesterol (mg/dL) de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
0	98,27 ± 34,53 (5) ^A	107,80 ± 12,83 (5)	90,37 ± 47,15 (5)	76,72 ± 39,12 (5)	67,23 ± 19,02 (5)
2 ^a	81,51 ± 32,20 (5)	89,31 ± 23,88 (5)	92,83 ± 25,32 (5)	61,98 ± 8,64(5)	42,12 ± 14,19 (5)*
4 ^a	83,96 ± 25,37 (5)	104,95 ± 10,47 (5)	60,75 ± 25,23 (5)	52,89 ± 12,72(5)*	51,19 ± 12,95 (5)*
6 ^a	78,09 ± 27,49 (5)	88,35 ± 24,29 (5)	84,10 ± 34,48 (4)	62,45 ± 37,17 (4)	60,45 ± 10,29 (4)
8 ^a	75,48 ± 16,59 (5)	74,83 ± 21,36 (5)	61,94 ± 16,04 (4)	48,12 ± 32,49 (4)	48,12 ± 24,83 (4)
10 ^a	80,65 ± 9,36 (5)	78,74 ± 17,49 (5)	54,94 ± 14,63(4)	45,73 ± 24,93*(4)	46,75 ± 11,41*(4)
12 ^a	92,99 ± 12,45 (5)	91,10 ± 12,89 (5)	73,21 ± 11,67 (4)	43,61 ± 20,1* (3)	62,03 ± 4,31 (2) ^B
14 ^a	91,23 ± 5,29 (5)	83,97 ± 20,73 (5)	59,66 ± 2,96* (3)	18,98 ± 2,95* (3)	56,95 ± 17,26 (2) ^B
16 ^a	109,10 ± 3,40 (5)	83,84 ± 23,60 (5)	87,15 ± 24,75*(3)	50,51 ± 14,74 (2) ^B	32,54 (1) ^B
18 ^a	117,48 ± 16,76(5)	94,79 ± 11,55 (5)	89,71 ± 18,09* (3)	64,06 ± 5,28 (2) ^B	-

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 11 - Níveis séricos de colesterol (mg/dl) de caprinos (kg) tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de folhas de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 11: Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L), de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
0	20,02 ± 5,87 (5) ^A	16,03 ± 4,77 (5)	17,95 ± 3,98 (5)	20,49 ± 2,34 (5)	25,71 ± 2,91 (5)
2 ^a	15,98 ± 1,34 (5)	13,54 ± 1,56 (5)	16,20 ± 3,09 (5)	24,42 ± 4,47*(5)	25,24 ± 3,23 *(5)
4 ^a	17,13 ± 1,78 (5)	15,89 ± 1,13 (5)	17,71 ± 2,30 (5)	38,52 ± 26,56 (5)	29,48 ± 11,60 (5)
6 ^a	15,97 ± 2,40 (5)	14,42 ± 0,99 (5)	18,09 ± 1,19 (4)	34,73 ± 16,7* (4)	19,10 ± 2,63 (4)
8 ^a	18,76 ± 2,56 (5)	14,01 ± 0,95 (5)	24,46 ± 9,45 (4)	40,96 ± 23, 3*(4)	28,86 ± 12,01 (4)
10 ^a	17,94 ± 2,35 (5)	16,85 ± 2,57(5)	21,71 ± 3,86 (4)	31,00 ± 10,37 (4)	36,33 ± 18,68 (4)
12 ^a	14,82 ± 2,89 (5)	12,73 ± 1,08 (5)	12,45 ± 2,36 (4)	15,82 ± 1,34 (3)	14,75 ± 0,36 (2) ^B
14 ^a	12,39 ± 1,86 (5)	11,92 ± 1,39 (5)	13,12 ± 2,91(3)	17,75 ± 2,2* (3)	16,50 ± 2,83 (2) ^B
16 ^a	13,89 ± 1,08 (5)	12,96 ± 0,66 (5)	13,89 ± 3,22 (3)	19,65 ± 4,17 (2) ^B	19,68 (1) ^B
18 ^a	17,07 ± 2,88 (5)	13,77 ± 1,12 (5)	13,51 ± 3,39 (3)	17,08 ± 1,22 (2) ^B	-

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 12 - Níveis séricos de gama glutamil transferase (U/L) de caprinos (kg) tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 12: Níveis séricos de aspartato amino transferase (U/L), de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
0	10,62 ± 2,49 (5) ^A	12,29 ± 3,15 (5)	12,94 ± 4,72 (5)	7,44 ± 2,45 (5)	8,09 ± 1,61 (5)
2 ^a	8,41 ± 2,11 (5)	12,15 ± 0,83 (5)	11,97 ± 2,94 (5)	7,76 ± 2,89 (5)	10,02 ± 3,11 (5)
4 ^a	10,35 ± 2,45 (5)	13,59 ± 4,06(5)	10,67 ± 1,84 (5)	9,06 ± 2,45 (5)	8,74 ± 3,35 (5)
6 ^a	11,65 ± 2,40 (5)	13,26 ± 1,35 (5)	14,96 ± 2,43(4)	11,73 ± 7,40 (4)	10,45 ± 3,96 (4)
8 ^a	11,32 ± 1,62 (5)	14,06 ± 1,05 (5)	11,97 ± 0,79 (4)	14,96 ± 2,03* (4)	15,77 ± 1,55* (4)
10 ^a	11,32 ± 1,98 (5)	15,85 ± 2,89 (5)	14,81 ± 2,24 (4)	16,98 ± 2,80 *(4)	19,81 ± 4,83* (4)
12 ^a	9,77 ± 1,85 (5)	14,83 ± 3,3* (5)	17,39 ± 1,5* (4)	14,90 ± 2,6* (3)	19,41 ± 2,30 (2) ^B
14 ^a	13,26 ± 1,78 (5)	17,47 ± 2,1* (5)	16,71 ± 3,37 (3)	15,64 ± 1,86 (3)	19,41 ± 2,30 (2) ^B
16 ^a	14,99 ± 2,47 (5)	15,55 ± 1,48 (5)	18,33 ± 1,86 (3)	17,05 ± 3,40 (2) ^B	33,97 (1) ^B
18 ^a	13,26 ± 1,35 (5)	15,85 ± 1,87(5)	20,48 ± 2,46 (3)*	15,37 ± 1,15 (2) ^B	-

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 13 - Níveis séricos de aspartato aminotransferase (U/L) de caprinos (kg) tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 13: Níveis séricos de alanina aminotransferase (U/L), de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
0	54,06 ± 10,92(5) ^A	73,13 ± 9,80 (5)	80,19 ± 42,25 (5)	88,99 ± 49,77 (5)	108,39 ± 18,98 (5)
2 ^a	38,18 ± 8,76 (5)	132,9 ± 41,8* (5)	106,78 ± 25,58* (5)	173,45 ± 33,44*(5)	125,55 ± 8,68* (5)
4 ^a	40,12 ± 10,19 (5)	85,10 ± 9,68*(5)	95,46 ± 24,72* (5)	137,35 ± 22,99*(5)	137,84 ± 11,98*(5)
6 ^a	38,17 ± 5,70 (5)	164,59 ± 31,8*(5)	169,48 ± 73,74* (4)	250,57 ± 132,2* (4)	172,94 ± 45,85* (4)
8 ^a	47,23 ± 6,40 (5)	142,07 ± 29,9*(5)	150,42 ± 46,97* (4)	207,10 ± 56,85* (4)	142,54 ± 20,13* (4)
10 ^a	32,52 ± 4,19 (5)	166,03 ± 38,0* (5)	225,64 ± 163,3* (4)	199,55 ± 99,84* (4)	212,47 ± 71,95* (4)
12 ^a	42,39 ± 7,36 (5)	96,45 ± 30,20* (5)	113,30 ± 6,81* (4)	117,28 ± 21,89* (3)	145,56 ± 1,56 (2) ^B
14 ^a	38,82 ± 3,62 (5)	91,90 ± 25,80* (5)	111,08 ± 7,99* (3)	137,52 ± 35,49* (3)	119,71 ± 9,70 (2) ^B
16 ^a	43,68 ± 3,62 (5)	101,29 ± 37,4* (5)	124,95 ± 7,45* (3)	122,15 ± 19,45 (2) ^B	103,50 (1) ^B
18 ^a	44,65 ± 8,74 (5)	104,29 ± 30,4* (5)	128,89 ± 7,46* (3)	199,73 ± 9,15 (2) ^B	-

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 14 - Níveis séricos de alanina aminotransferase (U/L) de caprinos (kg) tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 14: Níveis séricos de uréia (mg/dL) de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
0	28,65 ± 2,78(5) ^A	25,49 ± 3,76 (5)	25,41 ± 6,89 (5)	34,16 ± 8,01 (5)	40,86 ± 14,60 (5)
2 ^a	34,75 ± 8,90 (5)	30,26 ± 4,64 (5)	29,31 ± 10,96 (5)	26,66 ± 8,17(5)	28,74 ± 8,51 (5)
4 ^a	34,93 ± 7,01 (5)	30,81 ± 1,48 (5)	33,33 ± 3,80 (5)	37,50 ± 11,41(5)	39,17 ± 13,93 (5)
6 ^a	34,28 ± 5,59 (5)	32,70 ± 2,93 (5)	27,60 ± 4,29 (4)	41,15 ± 3,94 (4)	35,94 ± 6,22 (4)
8 ^a	35,52 ± 5,32 (5)	29,18 ± 4,34 (5)	40,62 ± 13,23 (4)	48,95 ± 18,74 (4)	38,02 ± 14,87 (4)
10 ^a	38,26 ± 4,32 (5)	26,67 ± 5,35 (5)	40,14 ± 11,29 (4)	48,97 ± 15,70 (4)	42,18 ± 8,40(4)
12 ^a	30,26 ± 1,92 (5)	25,69 ± 7,08 (5)	42,29 ± 12,40 (4)	47,63 ± 5,68* (3)	32,29 ± 1,47 (2) ^B
14 ^a	43,90 ± 7,58 (5)	33,40 ± 2,60 (5)	38,54 ± 7,89 (3)	57,63 ± 9,96* (3)	40,62 ± 1,47 (2) ^B
16 ^a	38,54 ± 1,03 (5)	35,85 ± 4,19 (5)	31,99 ± 2,45 (3)	55,20 ± 13,29 (2) ^B	62,50(1) ^B
18 ^a	31,66 ± 6,16 (5)	30,26 ± 2,80 (5)	34,72 ± 3,18 (3)	35,42 ± 2,95 (2) ^B	-

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 15 - Níveis séricos de uréia (mg/dl) de caprinos (kg) tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 15: Dosagens de creatinina (mg/dL), de caprinos em fase de crescimento tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0, 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)			
		2,5	5,0	10,0	30,0
0	0,76 ± 0,08 (5) ^A	0,72 ± 0,06 (5)	0,82 ± 0,06 (5)	0,77 ± 0,05 (5)	0,74 ± 0,16 (5)
2 ^a	0,68 ± 0,08 (5)	0,62 ± 0,04 (5)	0,87 ± 0,06 (5)	0,77 ± 0,10 (5)	0,75 ± 0,10 (5)
4 ^a	0,74 ± 0,15 (5)	0,62 ± 0,04 (5)	0,85 ± 0,05 (5)	0,76 ± 0,04 (5)	0,69 ± 0,14 (5)
6 ^a	0,85 ± 0,18 (5)	0,65 ± 0,02 (5)	1,01 ± 0,21 (4)	0,78 ± 0,11 (4)	0,69 ± 0,12 (4)
8 ^a	0,73 ± 0,08 (5)	0,64 ± 0,06 (5)	0,83 ± 0,14 (4)	0,77 ± 0,12 (4)	0,72 ± 0,14 (4)
10 ^a	0,70 ± 0,13 (5)	0,72 ± 0,07 (5)	0,94 ± 0,22 (4)	0,70 ± 0,07 (4)	0,74 ± 0,16 (4)
12 ^a	0,72 ± 0,07 (5)	0,65 ± 0,03 (5)	0,94 ± 0,04* (4)	0,86 ± 0,10* (3)	0,84 ± 0,06 (2) ^B
14 ^a	0,78 ± 0,13 (5)	0,69 ± 0,04 (5)	0,95 ± 0,04* (3)	0,63 ± 0,07 (3)	0,84 ± 0,99 (2) ^B
16 ^a	0,74 ± 0,07 (5)	0,66 ± 0,03 (5)	1,00 ± 0,17* (3)	0,74 ± 0,01 (2) ^B	0,74 (1) ^B
18 ^a	0,78 ± 0,13 (5)	0,69 ± 0,04 (5)	0,95 ± 0,04* (3)	0,79 ± 0,16 (2) ^B	-

^A número de animais utilizados; ^B animais foram a óbito, não sendo realizada a análise estatística.

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 16 - Níveis séricos de creatinina (mg/dl) de caprinos (kg) tratados durante 4 meses com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.
* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 16: Concentrações de neurotransmissores e respectivos metabólitos no líquido (ng/ml) de caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões.

GRUPOS	Neurotransmissores (ng/ml)				
	DA	DOPAC	HVA	5HT	5HIAA
CONTROLE (n=4)	0,39 ± 0,50	0,52 ± 0,63	18,50 ± 4,98	0	3,20 ± 6,41
2,5 (n=5)	1,28 ± 0,78	2,00 ± 0,82	15,56 ± 6,29	0,17 ± 0,10	0
5,0 (n=4)	0,50 ± 0,61	0,58 ± 0,78	15,96 ± 10,09	0,83 ± 1,66	5,41 ± 6,95
10,0 (n=5)	0,64 ± 0,64	1,33 ± 1,93	21,81 ± 13,44	0,67 ± 1,31	4,63 ± 4,09
30,0 (n=5)	0,42 ± 0,39	4,36 ± 4,20	23,60 ± 7,61	0	13,74 ± 9,52
p>0,05 (ANOVA)

Figura 17 - Concentrações de neurotransmissores e respectivos metabólitos no líquido (ng/ml) de caprinos em fase de crescimento tratados com diferentes doses (2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ Análise de Variância ANOVA.

Figura 18 - Caprinos que receberam 30 g/kg de *Ipomoea carnea*. A – postura de cavalete; B – instabilidade postural, apoiando-se na parede; C – ataxia do membro pélvico; D – acentuada incoordenação motora, levando a decúbito lateral.

Figura 19 – Fotomicrografia de corte histológico de fígado (A), pâncreas (B), rim (C) e tireóide (D) de caprinos tratados com 30 g/kg de *Ipomoea carnea*. Note a presença de citoplasmas vacuolizados nas células dos órgãos citados acima (H.E., objetiva de 20x).

Figura 20 – Fotomicrografia de estruturas do SNC de caprinos tratados com 30 g/kg de *Ipomoea carnea*. Note as alterações vacuolares citoplasmáticas nas células de Purkinje (A); e a presença de vacúolos citoplasmáticos em neurônios de córtex cerebral (B), medula espinal (C) e mesencéfalo (D) (H.E., objetiva de 40x).

Figura 21 – Fotomicrografia de corte histológico de núcleo basal (A), ponte (B), tálamo (C) e tubérculo olfatório (D) de caprinos tratados com 30 g/kg de *Ipomoea carnea*. Note a presença de vacúolos citoplasmáticos em neurônios (HE, objetiva de 40x).

Figura 22 – Eletromicrografias de cerebello, mostrando o pericário de uma célula de Purkinje repleto de “vacúolos” delimitados por membranas (A= 5.000x, B= 15.000x e C= 50.000x).

Figura 23 - Eletromicrografias do fígado, mostrando o citoplasma de um hepatócito repleto de "vacúolos" delimitados por membranas (A= 7.500x e B= 25.000x) e uma célula perissinusoidal (Célula de Ito) repleta de "vacúolos" citoplasmáticos (C= 10.000x e D= 4.000x).

Figura 24 – Eletromicrografias de rim, mostrando os “vacúolos” citoplasmáticos delimitados por membrana em célula epitelial tubular (A= 5.000x, B=20.000x e C=30.000x).

5 DISCUSSÃO

Em estudo prévio, realizado em ruminantes, TOKARNIA *et al.* (1960) verificaram que a administração contínua de *Ipomoea carnea* produzia nos animais uma atitude compulsiva pela ingestão da planta, que foi chamada por estes autores de “vício”. Em nosso experimento este efeito foi também claramente evidenciado nos caprinos, que manifestaram grande avidez por ingerir a planta, durante todo o período experimental. Por outro lado, em um estudo, conduzido em Moçambique, também em caprinos, DE BALOGH *et al.* (1999) observaram o oposto: foi descrita grande aversão a *Ipomoea carnea* por todos os caprinos. Pouco pode ser comentado, neste momento, a respeito desta controvérsia; entretanto, deve ser considerado que tanto no experimento de TOKARNIA *et al.* (1960) quanto no nosso, utilizou-se a *Ipomoea carnea* brasileira, enquanto no trabalho desenvolvido por DE BALOGH *et al.* (1999) foi utilizada a *Ipomoea carnea* de Moçambique. Portanto, é possível supor que as plantas de origens africana e brasileira possuem alguma diferença relacionada à presença e/ou à quantidade de metabólitos primários/secundários ou, ainda, outras substâncias que também poderiam produzir avidez ou aversão dos caprinos pela *Ipomoea carnea*.

O peso corporal é um dos parâmetros mais empregados em avaliações toxicológicas para indicar o aparecimento, muitas vezes precoce, de efeitos tóxicos de uma determinada substância no organismo animal (STEVENS e GALLO, 1989). Neste sentido, vários estudos mostraram que a exposição prolongada a *Ipomoea carnea* promove redução do peso e do ganho de peso corpóreo dos animais (TOKARNIA *et al.*, 1960; BRANDÃO *et*

al., 1989; DE BALOGH *et al.*, 1999). No presente estudo, constatou-se também diminuição do ganho de peso, porém apenas nos animais dos grupos experimentais que foram expostos as maiores doses da planta (5,0; 10,0 e 30,0 g/kg). Por outro lado, PRITCHARD *et al.* (1990) observaram redução no ganho de peso e consumo de ração de ratas tratadas com a suainsonina, atribuindo estes achados ao efeito anoréxico da suainsonina. Em nosso experimento não avaliamos o consumo de alimento dos caprinos, mas aparentemente os animais não apresentavam anorexia, uma vez que mesmo com dificuldade locomotora e em decúbito esternal, estavam ávidos em consumir a dieta fornecida. Provavelmente, a redução do ganho de peso aqui observada se deva a uma alteração no metabolismo de oligossacarídeos, levando a redução de absorção de carboidratos da dieta e não por um efeito anoréxico direto da planta, pois se sabe que as α -glicosidases tipo dissacaridase (incluindo a maltase, sucrase e a trealase), e as α - e β -galactosidases (incluindo a lactase) estão presentes nas membranas celulares das regiões com bordas em escova do epitélio do intestino delgado; essas enzimas degradam carboidratos da dieta em monossacarídeos, os quais são absorvidos através da parede intestinal (ASANO *et al.*, 2000).

A avaliação clínica dos animais forneceu informações valiosas para a detecção precoce dos efeitos tóxicos produzidos pela *Ipomoea carnea*. Assim, apesar de não terem sido observadas nos caprinos experimentais inapetência, depressão e dispnéia, sintomas estes descritos por DAMIR *et al.* (1987) quando administraram folhas e caules de *Ipomoea*

carnea a cabras e ovelhas, os animais que receberam a planta, no presente estudo, apresentaram, visivelmente, manifestações nervosas, sendo que aqueles que receberam a maior dose de *Ipomoea carnea* (30,0 g/kg) manifestaram estes efeitos já na 2ª semana do experimento. Esta sintomatologia nervosa se traduziu por tremores de cabeça, nistagmo, opistótono, fasciculações e tremores musculares, incoordenação motora ("embriaguez"), andar cambaleante, rigidez dos membros pélvicos, dificuldade de locomoção e queda. Estes achados foram semelhantes àqueles descritos, por vários pesquisadores, em diferentes espécies animais (TOKARNIA *et al.*, 1960; TARTOUR *et al.*, 1974; MATOS 1983; DAMIR *et al.*, 1987; TIRKEY *et al.* 1987; SRILATHA *et al.*, 1997; DE BALOGH *et al.*, 1999).

DE BALOGH *et al.* (1999) sugerem que os sinais clínicos de intoxicação aguda ou crônica pela *Ipomoea carnea* sejam consequência do dano em tecidos afetados por alterações vacuolares, particularmente no SNC, levando a depressão geral do animal, caracterizada por andar cambaleante, abdução, relutância em se movimentar, paresia e fraqueza dos membros pélvicos. Vale ressaltar que no presente estudo a severidade e a precocidade do aparecimento destes sintomas estão diretamente relacionados à quantidade da planta ingerida. Essa sintomatologia reflete as lesões do SNC, que, de fato, foi revelado pelo estudo histopatológico através da presença de vacuolizações nas várias regiões centrais estudadas. Estes achados são compatíveis com a doença do armazenamento neuronal, caracterizada pelo acúmulo de oligossacarídeos processados

incompletamente no interior das células, ricos em α -manosil e β -N-acetilglicosamina; atribui-se estes efeitos a ação da suainsonina, um inibidor da α -manosidase lisossômica e da manosidase II, que resulta na produção de glicoproteínas híbridas e na interferência com a síntese normal das glicoproteínas que contêm oligossacarídeos complexos ligados a asparagina (COLEGATE *et al.*, 1979; MOLYNEUX e JAMES, 1982; DE BALOGH *et al.* 1999; DRIEMEIER *et al.*, 2000;).

Foi TARTOUR *et al.* (1974) aqueles que primeiro associaram as alterações hematológicas de caprinos com a ingestão de *Ipomoea carnea*. Assim, naquele estudo foi descrito anemia e leucopenia nos animais experimentais. Dado semelhante foi descrito por DE BALOGH *et al.* (1999), tanto nos caprinos, nos quais se administrou experimentalmente a planta, como naqueles que a ingeriram naturalmente. Os nossos dados provenientes do estudo hematológico também concordam com estes achados, no qual verificou-se nos caprinos tratados com 10,0 g/kg diminuição no número de hemácias e na porcentagem do hematócrito e hemoglobina, enquanto nos animais que receberam 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea* foi detectada apenas diminuição na porcentagem de hemoglobina; portanto, em ambas situações, observou-se anemia. MISAGO *et al.* (2000) sugerem que estas alterações hematológicas podem ser atribuídas aos efeitos tóxicos da suainsonina, que atuaria inibindo a manosidase II, resultando numa disfunção no complexo de Golgi, o que promoveria a formação de um tipo híbrido de glicoproteínas nas membranas das células eritrocitárias, levando, subsequente, a eritropoese ineficaz.

Tanto a avaliação bioquímica quanto o estudo histopatológico dos caprinos que receberam a planta evidenciaram claramente os efeitos nefro- e hepatotóxicos da *Ipomoea carnea*. De fato, observou-se, em todos os animais dos grupos experimentais, aumento significativo nos níveis séricos de ALT e AST e diminuição nos níveis séricos de colesterol, caracterizando uma necrose hepática (TENNANT *et al.*, 1997). No que se refere à função renal, observou-se aumento dos níveis séricos de creatinina nos caprinos tratados com a *Ipomoea carnea*, sendo este parâmetro indicador de disfunção renal. Corroboram com estes achados séricos, os dados provenientes da histopatologia, no qual foi observada a vacuolização citoplasmática dos hepatócitos e nas células do epitélio renal. Assim, mais uma vez, os resultados aqui obtidos concordam com estudos prévios, em outras espécies animais, nos quais se evidenciaram as toxidades hepática e renal (TARTOUR *et al.*, 1973; NOVIKOFF *et al.*, 1985; DE BALOGH *et al.*, 1999), mostrando que, de fato, estes órgãos, juntamente com o SNC são os mais sensíveis aos efeitos tóxicos da *Ipomoea carnea*.

Estudos da farmacocinética da suainsonina em ovelhas reforçam estes achados, nos quais foi demonstrado que o clearance para o músculo esquelético, coração e soro sanguíneo foram semelhantes à meia vida ($T_{1/2}$) da suainsonina, que é de 20 horas; já no fígado, rim e pâncreas as $T_{1/2}$ foram de 60 horas (STEGELMEIER *et al.*, 1998). Estes dados mostram que a presença da suainsonina nesses últimos órgãos é bem maior quanto comparado aos demais. Isto talvez possa justificar os motivos pelos quais os

caprinos experimentais desenvolveram vacúolos tão característicos nas células destes órgãos.

As alterações ultraestruturais obtidas na microscopia eletrônica, encontradas em fígado, rim e cerebelo de caprinos que receberam a *Ipomoea carnea*, corroboram com os achados encontrados em microscopia óptica nestes tecidos, indicando que os princípios tóxicos presentes na planta podem prejudicar a síntese das glicoproteínas, que são constituintes essenciais das membranas celulares, levando a modificação na composição, fusão e/ou reciclagem da membrana (NOVIKOFF *et al.*, 1985).

As alterações observadas na microscopia eletrônica obtidas no presente experimento são semelhantes aquelas descritas em caprinos intoxicados com a *Sida carpinifolia*, uma planta tóxica muito difundida no Rio Grande do Sul, que causa também a doença do armazenamento lisossomal (DRIEMEIER *et al.*, 2000).

Tomando estes dados em conjunto, pode-se observar que a *Ipomoea carnea* é tóxica para a espécie caprina, causando de forma dose-dependente redução no ganho de peso, sintomatologia nervosa, anemia, injúrias renal e hepática. Os achados anatomopatológicos do SNC mostraram a ocorrência da doença do armazenamento lisossomal, sugerindo que a administração de *Ipomoea carnea* a espécie caprina pode ser empregada como um modelo animal para o estudo dessas doenças que acometem várias espécies animais, incluindo o ser humano.

6 CONCLUSÕES

A *Ipomoea carnea* mostrou-se tóxica para a espécie caprina, sendo esta toxicidade dose-dependente e caracterizada por:

- redução no ganho de peso;
- sintomas nervosos;
- anemia normocítica normocrômica;
- injúrias renal e hepática.

O estudo neuroquímico não foi capaz de mostrar nenhuma alteração e os achados anatomopatológicos revelaram a presença de vacúolos citoplasmáticos em vários órgãos, semelhantes àqueles encontrados nas doenças do armazenamento lisossomal.

7 REFERÊNCIAS

ALROY, J.; ORGAD, V.; UCCI, A.A.; PEREIRA, M.E.A. Identification of glycoprotein storage diseases by lectins. A new diagnostic method. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, v.32, n.12, p.1280-4, 1984.

ALROY, J.; ORGAD, U.; UCCI, A.A.; GAVRIS, V.E. Swainsonine toxicosis mimics lectin histochemistry of mannosidosis. *Veterinary Pathology*, v.22, p.311-6, 1985.

ASANO, N.; KATO, A.; OSEKI, K.; KIZU, H.; MATSUI, K. Calystegins of *Physalis alkekengi* var. *francheti* (Solanaceae). Structure determination and their glycosidase inhibitory activities. *European Journal of Biochemistry*, v.229, n.2, p.369-76, 1995.

ASANO, N.; NASH, R.J.; MOLYNEUX, R.J.; FLEET, G.N.J. Sugar-mimic glycosidase inhibitors: natural occurrence, biological activity and prospects for therapeutic application. *Tetrahedron: Asymmetry*, v.11, p.1645-80, 2000.

BRANDÃO, M.; CALDAS, L.Q.Q.; COSTA, C.H.C.; FERREIRA, P.B.D.F. "Plantas tóxicas". *Informe Agropecuário*, v.14, p.13-23, 1989.

BIRGEL, E.H. Hematologia clínica veterinária. In: BIRGEL, E.H.; BENESI, F.J. *Patologia Clínica Veterinária*. São Paulo: Sociedade Paulista de Medicina Veterinária, p.2-34, 1982.

COLEGATE, S.M.; DORLING, P.R.; HUXTABLE, C.R. A inhibitor isolated from *Swainsona canescens*. Australian spectroscopic investigation of swainsonine: an α -mannosidase *Journal of Chemistry*, v. 32, p.2257-64, 1979.

DAMIR A., H.; ADAM, S.E.I.; TAROUR, G. The effects of *Ipomoea carnea* on goats and sheep. *Veterinary and Human Toxicology*, v.29, n.4, p.316-9, 1987.

- DE BALOGH, K.I.M.; DIMANDE, A.P.; VAN DER LUGT, J.J.; MOLYNEUX, R.J.; NAUDÉ, T.W.; WELMAN, W.G. A lysosomal storage disease induced by *Ipomoea carnea* in goats in Mozambique. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.11, p.266-73, 1999.
- DORLING, P.R.; HUXTABLE, C.R.; COLEGATE, S.M. Inhibition of lysosomal α -mannosidase by swainsonine, an indolizidine alkaloid isolated from *Swainsona nanescens*. *Biochemistry Journal*, v.191, p.649-51, 1980.
- DRIEMEIER, D.; COLODEL, E.M.; GIMENO, E.J.; BARROS, S.S. Lysosomal storage disease caused by *Sida carpinifolia* poisoning in goats. *Vet. Pathol.*, v.37, p.153-9, 2000.
- ELBEIN, A.D. The effects of plant indolizidine alkaloids and related compounds in glycoprotein processing. In: JAMES, L.F.; ELBEIN, A.D.; MOLYNEUX, R.J.; WARREN, C.D. (eds.) *Swainsonine and Related Glycosidase Inhibitors*. Ames: Iowa University Press, 1989. 155-87p.
- FIGLIULO, R.; NAYLOR, S.; WANG, J.; LANGERNHEIN, J.H. Unusual nonprotein imino acid and its relationship to phenolic and nitrogenous compounds in *Copaifera*. *Phytochemistry*, v.26, n.2, p.3255-3259, 1987.
- FERNANDES, M.J.S. Estudo das monoaminas e dos aminoácidos neurotransmissores no hipocampo de ratos, durante crises epiléticas induzidas pela pilocarpina. São Paulo, 1991. Dissertação (mestrado), Escola Paulista de Medicina.
- FLORIO, J.C.; SUZUKI, E.; RASPANTINI, L.E.R.; CARVALHO, F.L. Neurochemical and behavioral effects of an aqueous extract of *Ipomea fistulosa* in rats. In: XIII th International Congress of Pharmacology, Munique, Alemanha. 1998.

GAD, S.C.; WEIL, C.S. Statistics for toxicologists. In: HAYES, A.W. (ed.) Principles and Methods of Toxicology, 2.ed. New York: Raven Press, 1989. p.435-83.

GRAPHPAD. GraphPad InStat V2.01. San Diego: GraphPad Software, 1993. (1 computer disk, 3^{1/2} in, IBM).

HENRIQUE, B.S.; HOSOMI, R.Z.; SCHWARZ, A.; HUEZA, I.; HARAGUCHI, M.; DAGLI, M.L.; GORNIK, S.L.; BERNARDI, M.M.; SPINOSA, H.S. Efeitos bioquímicos e histopatológicos da administração de diferentes frações do extrato da *Ipomoea carnea* em ratos. Revista Brasileira de Toxicologia, v.13, p.89, 2000.

HERSCOVICS, A. Importance of glycosidases in mammalian glycoprotein biosynthesis. Biochemica et Biophysica Act, v.1473, p.96-107, 1999.

HOEHNE, F.C. Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais. São Paulo, O Estado de São Paulo, 1939.

HOERRMANN, W. Drugs containing proline and hydroxyproline derivatives. Ger. Offen. DE, Pat., 20 Nov. 1986. (Chemical Abstract 106: P 72.943 q, 1986).

HUXTABLE, C.R.; DORLING, P.R. Nephrotic syndrome and collagenizing glomerulopathy in PVG/c rats treated with the α -mannosidase inhibitor "Swainsonine". Veterinary Pathology, v.20, p.727-36, 1983.

JAMES, L.F.; KAMPEN, K.R. Effects of Locoweed toxic on rats. Am. J. Vet. Res., v.37, p.875-6, 1976.

JAMES, J.D.; NIELSON, D. Locoweeds: assessment of the problem on western U.S. rangelands. In: JAMES, L.F.; RALPHS, M.H.; NIELSON, D.B. (eds.) The Ecology and Economic Impact of Poisonous Plants on Livestock Production. Boulder: Westview Press, p.171-80, 1988.

JOLLY, R.D.; BLAKEMORE, W.F. Inherited Lysosomal Storage Diseases: An essay in Comparative Medicine. The Veterinary Record, v.13, p.391-400, 1973.

KARASUNO, T.; KANAYAMA, Y.; NISHIURA, T.; NAKAO, H.; YONEZAWA, T.; TARUI, S. Glycosidase inhibitors (castanospermine and swainsonine) and neuraminidase inhibit pokeweed mitogen-induced B-cell maturation. European Journal of Immunology, v.22, p.2003-8, 1992.

KING, N.W.; Alroy, J. Deposições intracelulares e extracelulares; degenerações. In: Jones, T.C.; Hunt, R.D.; King, N.W. Patologia Veterinária, 6ª ed. São Paulo: Manole, p.27-61, 2000.

LORENZI, H. Plantas daninhas do Brasil: terrestre, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais. 2 ed. Nova Odesa, SP: Editora Platarum, p.125, 1991.

LORENZI, H.; SOUZA, H.M. Plantas ornamentais no Brasil: arbustivas, herbáceas e trepadeiras. Nova Odesa, SP: Editora Platarum, p.315, 1995.

MATOS, F.J.A. Efeitos psicotrópicos de plantas brasileiras. Ciência e Cultura, v. 35, p. 432-434, 1983.

MISAGO, M.; TSUKADA, J.; FUKUDA, M.N.; ETO, S. Suppressive effects of swainsonine and N-butyldeoxynojirimycin on human bone marrow neutrophil maturation. Biochemical and Biophysical Research Communications, v.269, p.219-25, 2000.

MOLYNEUX, R.J.; JAMES, L.F. Loco intoxication: indolizidine alkaloid of spotted locoweed (*Astragalus lentiginosus*). *Science*, v.216, p.190-1, 1982.

MOLYNEUX, R.J.; PAN, Y.T.; GOLDMANN, A.; TEPFER, D.A.; ELBEIN, A.D. Calystegins, a novel class of alkaloid glycosidase inhibitors. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 304(1), p.81-4, 1993.

MOLYNEUX, R.J.; MCKENZIE, R.A.; O'SULLIVAN, B.M.; ELBEIN, A.D. Identification of the glycosidase inhibitors swainsonine and calystegine B₂ in weir vine (*Ipomoea* sp. Q6 [Aff. *Calobra*]) and correlation with toxicity. *Journal of Natural Products*, v.58, n.6, p.878-86, 1995.

NELSON, B.K.; JAMES, L.F.; SHARMA, R.P.; CHENEY, C.D. Locoweed embryotoxicity in rats. *Clinical Toxicology*, v.16, n.2, p.149-66, 1980.

NOVIKOFF, P.M.; TOUSTER, O.; NOVIKOFF, A.B.; TULSIANI, D.P. Effects of swainsonine on rats liver and kidney: biochemical and morphological studies. *The Journal of Cell Biology*, v.101, p.339-49, 1985.

PAN, Y.T.; GHIDONI, J.; ELBEIN, A.D. The effects of castanospermine and swainsonine on the activity and synthesis of intestinal sucrase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v.303, p.134-44, 1993.

PANTER, K.E.; HARTLEY, W.J. Transient testicular degeneration in rams fed locoweed (*Astragalus lentiginosus*). *Veterinary and Human Toxicology*, v.31, p.42-6, 1989.

PIENEAAR, J.G.; KELLERMAN, T.S.; BASSON, P.A.; JENKINS, W.L.; VAHRMEIJER, J. Maldronksiekte in cattle: a neuronopathy caused by *Solanum kwebense* N.E. Br. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, v.43, n.2, p.67-74, 1976.

PRITCHARD, R. H.; HUXTABLE, C.R.R.; P.R. DORLING, Swainsonine toxicosis suppresses appetite and retards growth in wealing rats. Research in Veterinary Science, v.48, p.288-293, 1990.

RIBEIRO, S.D.A. Caprinocultura: criação racional de caprinos. São Paulo: Nobel, 1997. 318p.

SNEDCOR, G.W. Statistical Methods, 4 ed., Ames, College Press, 1946. 324p.

SRILATHA, C.H.; GOPAL NAIDU, N.R.; RAMA RAO, P. Pathology of *Ipomoea carnea* toxicity in goats. Indian Journal of Animal Sciences, v.67, n.3, p.253-4, 1997.

STEGELMEIER, B.L.; RALPHS, M.H.; GARDNER, D.R.; MOLYNEUX, R.J.; JAMES, L.F. Serum α -mannosidase and the clinicopathologic alterations of locoweed (*Astragalus mollissimus*) intoxication in range cattle. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v.6, p.473-9, 1994.

STEGELMEIER, B.L.; MOLYNEUX, R.J.; ELBEIN, A.D.; JAMES, L.F. The lesions of locoweed (*Astragalus mollissimus*), swainsonine, and castanospermine in rats. Veterinary Pathology, v.32, p.289-98, 1995.

STEGELMEIER, B.L.; JAMES, L.F.; PANTER, K.E.; GARDNER, D.R.; RALPHS, M.H.; PFISTER, J.A. Tissue swainsonine clearance in sheep chronically poisoned with locoweed (*Oxytropis sericea*). J. Ani. Sci. v.76(4), p.1140-4, 1998.

STEVENS, K.R.; GALLO, M. Pratical considerations in the conduct chronic toxicity studies. In: HAYES, A.W.(ed) Principles and methods of toxicology. New York: Raven Pres, p.237-50, 1989

TARTOUR, G.; ADAM, S.E.I.; OBEID, H.M.; IDRIS, O.F. Effects of *Ipomoea carnea* on the liver and on serum enzymes in young ruminants. J. Comap. Path., v.83, p.531-41, 1973.

TARTOUR, G.; ADAM, S.E.I.; OBEID, H.M.; IDRIS, O.F. Development of anaemia in goats fed with *Ipomoea carnea*. British Veterinary Journal, v.130, p.271-9, 1974.

TAYLOR, J.B.; STRICKLAND, J.R. In vitro effect of swainsonine on bovine and ovine lymphoblastogenesis. Journal of Animal Science, v.76, p.2857-62, 1998.

TENNANT, B.C. Hepatic Function. In: KANEKO, J.J. Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 5^aed, San Diego: Academic Press, p.327-49, 1997.

TIRKEY, K.; YADAVA, K.P.; MANDAL, T.K. Effect of aqueous extract of *Ipomoea carnea* on the haematological and biochemical parameters in goats. Indian Journal of Animal Sciences, v.57, n.9, p.1019-23, 1987.

TIRKEY, K.; YADAVA, K.P.; MANDAL, T.K.; BANERJEE, N.C. Pharmacological study of *Ipomoea carnea*. Indian Veterinary Journal, v. 65, p. 206-20, 1988.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C.F.C. Estudo experimental sobre a toxidez do "canudo" (*Ipomoea fistulosa* Mart.) em ruminantes. Arquivos do Instituto de Biologia Animal, v.3, p.59-71, 1960.

TULSIANI, D.R.P.; TOUSTER, O. Swainsonine inhibits the biosynthesis of complex glycoproteins by inhibition of Golgi manosidase II. J.Biol. Chem., v. 224, p. 594-600, 1983.